Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

AUSWIRKUNGEN EINER PARENTERAL APPLIZIERTEN 10 % IGEN FETTEMULSION AUF PARAMETER DES KOMPLEMENTSYSTEMS BEI POLYTRAUMATISIERTEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEFAN FISCHER
aus Stuttgart

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0119

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

AUSWIRKUNGEN EINER PARENTERAL APPLIZIERTEN 10 %IGEN FETTEMULSION AUF PARAMETER DES KOMPLEMENTSYSTEMS BEI POLYTRAUMATISIERTEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEFAN FISCHER
aus Stuttgart

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seitenzahl
1.	**EINLEITUNG**	**1 - 2**
2.	**EINFÜHRUNG**	**3 - 26**
2.1.	Fette in der parenteralen Ernährung....	3
2.1.1.	Die Bedeutung von Fett als Nahrungsbestandteil	3
2.1.2.	Zur Physiologie des Fettransportes.....	3
2.1.3.	Fettemulsionen als Bestandteil der totalen parenteralen Ernährung.....	4
2.1.4.	Beschriebene Vorteile der Verwendung von Fettemulsionen in der Literatur...	5
2.1.5.	Zur Kinetik der Elimination von Fettemulsionen.....	6
2.1.6.	Utilisation der Fettemulsionen.....	7 - 10
2.2.	Polytrauma und Schädelhirntrauma.....	11
2.2.1.	Die Situation des Polytraumatisierten	11
2.2.2.	Kalorienbedarf und Verbrauch bei Schwerstverletzten.....	12
2.2.3.	Stickstoffbilanz.....	12 - 13
2.2.4.	Probleme des Postaggressionsstoffwechsels.....	14
2.3.	Indikation und Kontraindikation für Fettemulsionen.....	15 - 16
2.3.1.	Bedeutung der essentiellen Fettsäuren in der parenteralen Ernährung.....	17 - 18
2.4.	Das Komplementsystem.....	19
2.4.1.	Geschichtliche Entwicklung und Definition.....	19 21
2.4.2.	Die klassische Komplementreaktion..	21 - 24
2.4.3.	Der alternative Weg der Komplementaktivierung.....	24 - 26
2.4.4.	Biologische Bedeutung der Komplementspaltprodukte.....	26
3.	**FRAGESTELLUNG**	**27 - 30**
4.	**METHODISCHER TEIL**	**31 - 48**
4.1.	Auswahl und wichtige Daten der Patienten.....	31
4.2.	Technisches Vorgehen bei der Applikation der Fettemulsionen und der Blutentnahmen.....	31 - 33

INHALTSVERZEICHNIS

		Seitenzahl
4.3.	Laboruntersuchungen.....	34
4.3.1.	Reaktionsprinzip.....	34
4.3.2.	Geräte.....	34
4.3.3.	Untersuchungsablauf allgemein.....	35 - 36
4.3.4.	Komplementteilfaktor C 1q.....	37 - 39
4.3.5.	Komplementfaktor C 4.....	40 - 42
4.3.6.	C 3 activator.....	43 - 45
4.3.7.	Komplementteilfaktor C 3c.....	46 - 48
4.4.	Statistische Auswertung.....	48
5.	**ERGEBNISSE UND DISKUSSION**	**49 - 76**
5.1.	C 1q.....	51 - 55
5.2.	C 4.....	56 - 59
5.3.	C 3 activator.....	60 - 64
5.4.	C 3c.....	65 - 68
5.5.	Gesamtschau.....	69 - 74
5.6.	Schlußbetrachtung.....	75 - 76
6.	**ZUSAMMENFASSUNG**	**77**
7.	**LITERATURVERZEICHNIS**	

VERZEICHNIS VERWENDETER ABKÜRZUNGEN

AG-AR	Antigen-Antikörper
C	Komplement
$C_{(n)}$	Komplementfaktoren
FFS	Freie Fettsäuren
LN	Lasernephelometer
PTR	Polytrauma
RES	Retikuloendotheliales System
SHT	Schädelhirntrauma
ZVR	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Da jede Zelle - und damit auch der Organismus - in ihrer Gesamtheit ein offenes System darstellen, sind Stoffwechselregulationsmechanismen erforderlich, die darauf ausgerichtet sind, das Fließgleichgewicht, also steady-state-Bedingungen der Metaboliten in ihren jeweiligen Toleranzbereichen zu erhalten, um zu verhüten, daß sich der dynamische Zustand aufgrund der Thermodynamik erschöpft. (Schultis, K. und Beisbarth, H. 1975)

Die Thermodynamik des Organismus besteht darin, daß komplizierte organische Moleküle die Tendenz haben, in Anwesenheit entsprechender Katalysatoren -den Enzymen - in einfachere, energieärmere Bruchstücke zu zerfallen. Diese Enzyme sind auch dafür verantwortlich, daß nicht jeder mögliche Weg des Zerfalls beschritten wird, sondern nur solche für die auch Enzyme vorhanden sind. Diese andauernden Abbauvorgänge müssen, durch Syntheseprozesse kompensiert werden, um den gesamten Organismus zu erhalten. Das Material für diese Synthesen und die erforderliche Energie wird durch die Nahrung geliefert.
Die Gesamtheit dieser chemischen Umwandlung wird als Stoffwechsel bezeichnet. (BÄSSLER, K.H:, 1975)

K.H. Bässler 1975 versuchte die Probleme der Ernährung auf einen Kern zurückzuführen indem er sagte: "Aufgabe der Ernährung - und wenn normale Ernährung nicht möglich ist, Aufgabe der parenteralen Ernährung - ist es, den Bestand und die Funktionsfähigkeit der Proteine zu gewährleisten. Diesem Gesichtspunkt ist alles andere unterzuordnen. Um Proteinsysteme zu ermöglichen, brauchen wir Aminosäuren und Energielieferanten; damit Enzyme funktionieren können, brauchen sie ein bestimmtes Ionenmilieu, das durch Elektrolytzufuhr ermöglicht werden muß; sie benötigen Koenzyme, die aus Vitaminen entstehen, welche man zuführen muß usw..."
So gilt auch für die vollständige parenterale Ernährung die Zufuhr von Nähr-und Baustoffen auf intravenösem Wege in qualitativ verwertbarer Form und quantitativ ausreichender Menge sicherzustellen und auftretende Verluste zu kompensieren (AHNFELD, F.W. 1970). Erst durch die Verwendung von intravenös applizierbarer Fettemulsionen konnte von vollständiger parenteraler Ernährung gesprochen werden. (BERGER, H. 1972)

Die Geschichte der Fettemulsionen läßt sich in der Literatur bis in das Jahr 1679 zurückverfolgen.

Tabelle 1 Geschichtliche Entwicklung der Fettemulsionen

1679	Courten	Olivenöl	tierexperimentell	i.v.
1873	Hodder	Kuhmilch	Cholerapatienten	i.v.
1913	Schott	Eiemulsionen	Kaninchen	i.v.
1918	Mansfeld	Kampferöl	Patient	i.v.
1920	Yamakawa Namura et al.	Kabeljau-lebertran	tierexperimentell, Patient	i.v.
1931	Rony, Mortimer	Eiemulsion	tierexperimentell, Patient	i.v.
1943	Kibbin, Heck-stadt, Stare, Geier	Sesam-, Baum-wollsaatöl, Sojaphosphatid	tierexperimentell, Patient	i.v.
1955	Schubert, Ed-green, Wretlind	Sojaöl	tierexperimentell, Patient	i.v.

(nach G.PSCHERER 1979)

Die erste Generation klinisch eingesetzter Fettemulsion wurde 1920 in Japan entwickelt. Der zweiten Generation ab 1943 wurden natürliche Phosphatide als Emulgatoren zugesetzt und somit eine wesentliche Verbesserung geschaffen. Die heutige Verwendung findenden Fettemulsionen sind der 3. Generation ab 1961 zuzurechnen, die aus einer geeigneten Fettgrundlage (Sojabohnenöl) und hochwirksamen und gut verträglichen Emulgatoren bestehen. (KLEINBERGER, G. und PAMPERL, H. 1983)

2. Einführung

2.1 Fette in der parenteralen Ernährung

2.1.1.

Seine Hauptaufgabe erfüllt Fett als wichtiger Energiespeicher (Brennwert 9,3 kcal/g).

Die zweite Aufgabe liegt im Strukturstoffwechsel, wo Fett ein wesentliches Element im Aufbau biologischer Membranen darstellt. Dabei sind besonders Cholesterin, Phosphorlipide und ungesättigte Fettsäuren beteiligt (FLEISCHER, F. 1981).

Die dritte Funktion erklärt sich aus den Seitenwegen des Lipidmetabolismus. Fette bilden Präkursoren für Steroidhormone und die Gewebshormone der Prostaglandingruppe. Nach Aussage von F. Fleischer (1981) wird eine qualitativ und quantitative Störung des Lipidstoffwechsels alle drei Funktionen tangieren können.

2.1.2.

Die physiologische Transportform exogenen Fettes sind Chylomikronen, die ausschließlich in den Mikrozellen des Duodenum und des Jejunum gebildet werden.

Chylomikronen sind Lipoproteinpartikel, die die hydrophile Moleküle der Phospholipide und hydrophile Anteile der Apolipoproteine an der Oberfläche, die hydrophoben Triglyzeride und Cholesterinester sowie die hydrophoben Anteile der Apolipoproteine hingegen im Innern der sphärischen Partikel anordnen. (ASSMANN, G., 1983) Durch diese hydrophile Hülle wird eine stabile Emulsion im Blut gebildet.

Die bis zu 1 mm großen Chylomikronen gelangen über den Ductus thoracicus in den venösen Kreislauf, wo sie unter Einwirkung (FLEISCHER, F., 1981) von Lipoproteinlipasen in den Endothelzellen der Kapillarwände in freie Fettsäuren und Glyzerin gespalten werden. (NEWSHOLME, E.A. und START, C. 1977; RAPPERPORT, S.M. 1977)

Gleichzeitg verschwindet das milchig trübe lipämische Aussehen des Plasmas. (BALASSE, E.O. 1979) Die Klärungsgeschwindigkeit hängt von der Anzahl aktivierter Rezeptorstellen der Lipoproteinlipasen, deren Kapazität sättigbar ist (GEORGIEFF, M. und LUTZ, H. 1982), ab.

Die Aktivität der Rezeptorstellen richtet sich nach dem Zustand des Gesamtorganismus d.h.: Im Hungerzustand sind die Lipoproteinlipasen im Muskel aktiver, während im gesättigten Ernährungszustand die des Fettgewebes aktiver sind. (HALLBERG, D., 1977)

Die physiologischen Verhältnisse im Hinblick auf die Fettzufuhr lassen sich jedoch in der parenteralen Ernährung nicht vollkommen imitieren. Die Größe der Fettröpfchen der Fettemulsionen entspricht etwa der Größe der Chylomikronen (ECKHARDT et al. 1973). In der Zusammensetzung unterscheiden sich die Fetteilchen der Fettemulsionen z.B. durch das Fehlen der Proteinhülle (DAVIS, J.W., 1970). So kommt es zu einer unterschiedlichen Reaktion des Organismus, vor allem, wenn pathologische Veränderungen vorliegen.

2.1.3.

Fettemulsionen müssen durch Emulgatoren in eine Form gebracht werden, welche eine Infusion in das wäßrige Milieu des Blutes erlauben. Hierzu werden Sojatriglyzeride in feinste Tröpfchen (1/1000 mm) gespalten und mit einer Haut aus Phosphorilipiden überzogen. Hierbei sind die Phosphorlipidmoleküle so orientiert, daß sie zur Oberfläche hin hydrophil erscheinen. Da Fettemulsionen in ihren onkotischen Eigenschaften dem reinen Wasser entsprechen, werden den Infusionslösungen Kohlenhydrate zur Herstellung der Blutisotonie zugesetzt. (HANSEN, W.E. und VOJACEK, J. 1981; TROLL, U. 1974)

Die beiden in Deutschland angebotenen Präparate auf Sojaölbasis sind identisch in ihrer Zusammensetzung der Neutralfette. Allerdings werden unterschiedliche Emulgatoren verwendet, einerseits ein Gemisch aus Sojaphosphatiden (Lipofundin S), andererseits chromatographisch gereinigtes Eidotter-Lecithin (Intralipid). (FLEISCHER, F. 1981)

Stabilitätsänderungen von Fettemulsionen beruhen stets auf physiochemischen Eigenschaften des Emulgators. (KLEINBERGER, G. und PAMPERL, H., 1983)

Bei einem Versuch mit Hunden, die ihren Gesamtenergiebedarf in Form von Fettemulsionen infundiert bekamen (9 g/kg/d) konnten Jacobson und Wretlind (1970) die unterschiedliche Verträglichkeit verschiedener Präparate aufzeigen. Die anschließenden histologischen Untersuchungen gaben Aufschluß über die erfolgte Elimination der infundierten Fettemulsionen (SHENKIN, A. und WRETLIND, A., 1977).

2.1.4.

Die Vorteile einer Fettemulsion sind wie folgt zusammenzufassen:

1. Fett ist im Gegensatz zu Kohlenhydraten osmotisch nicht wirksam.
2. Da Fettemulsionen blutisoton sind, treten auch bei ihrer Zufuhr über periphere Venen Thrombophlebitiden nur selten auf. Wegen der venenschützenden Wirkung von Fettemulsionen sind Erwachsene bis zu 78 Tagen vollständig parenteral nur über periphere Venen ernährt worden (DEITEL und KAMINSKY, 1974).
3. Durch Fettemulsionen lassen sich größere Kalorienmengen in einem relativ kleinen Flüssigkeitsvolumen zuführen.
   Dies ist dann von besonderem Vorteil, wenn eine bestehende pulmonale Insuffizienz eine Flüssigkeitsrestriktion notwendig macht, wie dies gerade bei Polytraumatisierten häufig der Fall ist (JELEN-ESSELBORN, S., TEMPEL, G., HUNDELSHAUSEN; B.v., 1983).
4. Die parenterale Gabe von Fettemulsionen führt nicht zu einem Verlust von Energieträgern über Nieren oder Magen-Darm-Kanal.
5. Da im Fettsäuremuster des Sojabohnenöls zu über 50 Prozent Linolsäure enthalten ist, erfolgt mit der Gabe der heute gebräuchlichen Fettemulsionen auch eine Zufuhr von essentiellen Fettsäuren. (ECKARDT, J., 1973/74).

Zugunsten der Fettemulsionen ist eine 1973 publizierte Beobachtung kanadischer Autoren nachzutragen, die eine Patientin während insgesamt 22 Monaten total parenteral ernährt haben (JEEJEEHBOY, K.N. et al., 1973). Nur unter Verwendung von Fettemulsionen ist es gelungen, eine während ausschließlicher Infusion von großen Glukosemengen entstandenen Leberspheatose zur Rückbildung zu bringen.

Aus allen diesen Gründen sind intravenös applizierbare Fettemulsionen ein entscheidender Fortschritt in der parenteralen Ernährung. (HELLER, K.L., 1972; ECKARDT, J., 1973/74; SHENKIN, A. und WRETLIND, A., 1977; LEE, H.A., 1978; GÜNTHER, B., 1982; REINAUER, H., 1983)

2.1.5.

Die Eliminationsrate der Fettemulsionen aus dem Blutstrom ist der der Chylomikronen sehr ähnlich. Diese Rate ist sowohl von der Kapazität der Rezeptorstellen in der Gefäßwand als auch von der Geschwindigkeit des Blutstroms in den Gefäßen abhängig. Nach einer intravenösen Bolusinjektion einer Fettemulsion konnte Hallberg (1978) in Abhängigkeit von der Konzentration der Fettröpfchen im Plasma zwei verschiedene Eliminationskinetiken beobachten. Bei hohen Konzentrationen findet man eine maximale Elimination und eine Kinetik-0er-Ordnung. Das heißt: Bei hohen Konzentrationen sind die Rezeptorstellen mit Fettröpfchen gesättigt und eine konstante Triglyzeridmenge verschwindet pro Zeiteinheit. Diese Menge entspricht 3 bis 4 g Triglyzeride pro kg Körpergewicht pro 24 Stunden bei gesunden Menschen. Bei niedrigen Konzentrationen sind die Rezeptorstellen niemals gesättigt, aber eine konstante Fraktion verschwindet pro Zeiteinheit. Diese konstante Fraktion ist abhängig vom Blutvolumen, das mit den Rezeptorstellen in Berührung kommt. Diese fraktionierte Abtransportrate ist variabel und abhängig von einer Anzahl von Einflüssen auf die Zirkulation (HALLBERG, D., 1965).

Bei Untersuchungen von Hansen, W.E. und Vojecek, J., 1981 zeigte sich, daß bei hohen Triglyzeridspiegeln die Elimination zunehmend langsamer erfolgt. Ähnliche Befunde wurden schon von Nestel (1964) bei markierten Chylomikronen erhoben. (S. auch BOBERG, H. et al., 1969)

2.1.6.

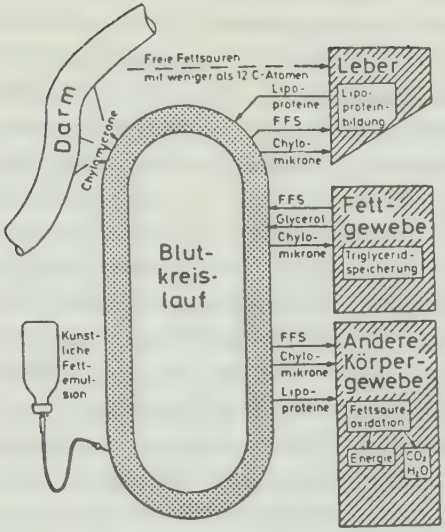


Abb. 1 Fettutilisation im Körper. (Nach Hallberg) Die Triglyzeride mit langkettigen Fettsäureestern betreten den Kreislauf von Darm aus als Chylomikronen. Diese werden auf Fett- und anderen Gewebezellen verteilt. Fettsäuren mit weniger als 12 Kohlenstoffatomen werden als freie Fettsäuren vom Darm über die Vena portae zur Leber transportiert. Freie Fettsäuren (FFS), die in den Fettzellen freigesetzt werden, werden mit Glyzerin verestert und vereinen sich mit Protein in der Leber unter Lipoproteinbildung. Diese Lipoproteine werden zu anderen Körperzellen transportiert. Der Hauptanteil der von den Zellen benutzten Energie stammt aber von den Fettgewebefettsäuren. Fetteilchen einer künstlichen Fettemulsion gelangen in den Kreislauf und werden offensichtlich auf dieselbe Weise metabolisiert wie die natürlichen Chylomikronen (HALLBERG, D., 1978).

Eine Elimination der künstlichen Fettpartikel aus dem Plasma ist natürlich nicht gleichzusetzen mit einer Verwertung im Sinne von Oxydation. Neuere Untersuchungen an Schwerverletzten und unterernährten Patienten bestätigen diese Annahme (NORDENSTRÖM, J., 1982). Eine wichtige Ursache dafür ist die Vermischung körpereigener und exogener Fettsäuren, wobei letztere nicht nur oxidiert, sondern gespeichert werden können.

Zur Verwertung im Sinne einer Oxydation müssen die Fettsäuren in die Zelle und dort in die Mitochondrien eingeschleust werden. Die Mitochondrienmembran passieren die langkettigen Fettsäuren in Form von Carnitinfettsäureestern. Carnitin wird mit der Nahrung zugeführt und im Körper selbst synthetisiert. Voraussetzung dafür ist aber eine ausreichende Versorgung mit den Aminosäuren Lysin und Methionin, die auch bei Patienten mit kompletter parenteraler Ernährung sichergestellt sein muß (WOLFRAM, G., 1982, 1983).

Einige Autoren haben aufgrund ihrer Befunde überhaupt bezweifelt, daß parenteral verabreichtes Fett in ausreichendem Maße akut utilisiert wird, da die Zufuhr von Fettemulsionen im Rahmen einer vollständig parenteralen Ernährung bei ihren Patienten nicht zu einer positiven Beeinflussung der Stickstoffbilanz geführt hat (ZÖLLNER, 1963, HALLMAGYI, 1972, JÜRGENS, 1965, SCHULTIS, 1966). Die Ergebnisse von Eckardt, J. et al., (1973/74) und die tierexperimentellen Befunde anderer Arbeitsgruppen zeigen, daß parenteral verabfolgte Fettemulsionen zum einen Teil akut zu Kohlendioxyd und Wasser oxidieren, zum anderen Teil vom Organismus gespeichert oder auf andere Weise metabolisiert werden.
Nach Aussage von Wolfram (1983) kann an der Verwertung von parenteral zugeführten Fettemulsionen bei Gesunden und Patienten heute kein Zweifel mehr bestehen. Der Abbau dieser parenteral zugeführten Fettsäuren kann heute im wesentlichen mit vier Methoden erfaßt werden:

1. Durch den Anstieg der Ketonkörper im Plasma
2. durch den respiratorischen Quotienten
3. durch den Einfluß des Energieträgers Fett auf die Stickstoffbilanz und
4. durch die Messung der Oxydationsprodukte markierter Fettsäuren.

Diese Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile; insbesondere sind sie in ihrer Empfindlichkeit und in der möglichen Deutung der Aussage unterschiedlich.

Der Abbau von parenteral zugeführten Fettsäuren, die mit radioaktiven oder stabilen Isotopen markiert sind, kann in der Ausatmungsluft quantitativ erfaßt werden. Von der mit Fettemulsion infundierten Aktivität findet man in der Regel innerhalb 24 Stunden 30 Prozent im Kohlendioxyd der Ausatemluft wieder. (ECKARDT; J., 1973). Nach der Meinung von Wolfram bedeutet diese Wiederfindungsrate eine nicht zu geringe Ausnützung des parenteral zugeführten Fettes. Die infundierten marktierten Fettsäuren vermischen sich mit endogenen freigesetzten Fettsäuren, und es werden endogene und markierte Fettsäuren oxidiert. Bei oraler Zufuhr von markierten Fettsäuren erhält man eine ähnliche akute Oxydationsquote. Zum Vergleich muß erwähnt werden, daß auch markierte Glukose akut nur zu einer Ausscheidung von etwa einem Drittel der Radioaktivität mit der Ausatemluft führt (NORDENSTRÖM, J. et al., 1984). Untersuchungen aus der gleichen Arbeitsgruppe zeigen, daß bei Patienten nach Trauma die Oxydation des intravenös zugeführten Fettes auch durch eine hohe Zufuhr von Glukose nicht vollständig unterdrückt werden konnte. Dieses Stoffwechselverhalten ist aus der hormonellen Situation im Postaggressionsstoffwechsel verständlich, es beweist die Verwertung von Fett in dieser Situation und spricht für die Anwendung von Fettemulsionen bei Schwerstverletzten, sobald die Erstversorgung beendet ist und mit einer parenteralen Ernährung begonnen werden kann.

Über die Möglichkeit des Verbleibs parenteraler Fettgaben schreibt V. Zumtobel (1973/74): "Es wäre geradezu unphysiologisch, wenn der Organismus infundiertes Fett ausschließlich dem Energiestoffwechsel zuführen würde. Es wird vielmehr je nach dem augenblicklichen Bedarf ebenso zur Aufrechterhaltung und Ergänzung des körpereigenen Phospholipid-und Lipoproteidspiegel als auch zur Auffüllung oder vorübergehenden Ablagerung in den Fettdepots verwendet."

Tabelle 2 Möglichkeiten des Verbleibs parenteraler Fettgaben

1. Erhaltung und Ergänzung der Phospholipid- und Lipoproteidspiegel
2. Verbrennung im Energiestoffwechsel (abhängig von einer ausgewogenen Kohlenhydratzufuhr)
3. Teilabbau und Ausscheidung als Ketonkörper im Harn (bei ungenügender oder ausgewogenen Kohlenhydratzufuhr)
4. Ablagerung in den Fettdepots
5. Phagozytose durch das RES, besonder in Leber und Milz (dosisabhängig)

Siehe auch Zumtobel, V. (1972); Eckardt, J. et al. (1973/74).

Der Meinung von Eckardt (1973/74) nach schmälert der Nachweis einer nur teilweise akut erfolgten Verbrennung die Bedeutung der Fettemulsion als Kalorienträger nicht, da angenommen werden darf, daß auch bei der normalen Ernährung nur ein Teil des zugeführten Fettes sofort energetisch verbraucht wird, während der Rest an einem dynamischen Austauschprozeß zwischen Depots und einem energieverbrauchenden Gewebe teilnimmt.

Laut H. Beisbarth und K. Schultis (1976) sollte nicht vergessen werden, daß die vorübergehende Speicherung einen zusätzlichen Energieverbrauch in Form von ATP zur Aktivierung der Fettsäuren bei der intrazellulären Reveresterung mit sich bringt. Die Effizienz von Fett ist daher umso geringer, je weniger sofort verbrannt werden kann und statt dessen gespeichert wird.

2.2. Polytrauma und Schädelhirntrauma

2.2.1.

Betrachtet man die Schädigungsfolgen schwerer Unfälle, stehen Polytrauma an erster Stelle. Abhängig von der Ursache, von der Beschaffenheit des einwirkenden Gegenstandes, von der kinetischen Energie, von der Lokalisation am Körper und der Widerstandsfähigkeit des betroffenen Gewebes kommt es nicht nur zu einer lokalen Schädigung, sondern auch zu Auswirkungen auf den Gesamtorganismus. Die Wiederherstellung und die Erhaltung der Vitalfunktionen sowie die operative Behandlung der Einzelverletzungen bestimmen das therapeutische Vorgehen. Für die Prognose und die Letalität der Polytraumatisierten ist jedoch die Erkennung und die Behandlung von Veränderungen des Stoffwechsels entscheidend (SEVERIN, P., 1981).

Bei allen Polytraumatisierten bestehen Dysregulationen in allen Teilbereichen des Stoffwechsels. Diese sind gekennzeichnet durch einen Anstieg der Stoffwechselrate, eine gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse mit Hyperglykämie und Glukorie, eine gesteigerte Lipolyse mit Anstieg der freien Fettsäuren und eine ausgeprägte Nettoproteolyse. Dieses "Postaggresionssyndrom" ist in Ausmaß und Persistenz abhängig einerseits von der Schwere des Traumas und den auftretenden Komplikationen, sowie andererseits von der Effizienz der primären Schockbehandlung und der weiteren therapeutischen Maßnahmen.

Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht die Behandlung der Vitalfunktionsstörungen, Kreislaufstabilisierung und die Beatmung. Danach kommt der ausreichenden Zufuhr von Energieträgern, Eiweißbausteinen und anderen essentiellen Nahrungsbestandteilen eine ganz besondere Bedeutung für Wundheilung, Infektabwehr und letzten Endes für die endgültige Wiederherstellung des Patienten zu (JELEN-ESSELBORN, S., TEMPEL, G., HUNDELSHAUSEN, B.v., 1983). (Siehe auch bei HALMAGYI, M., 1972). Grundsätzlich sind bei einem SHT im Gesamtstoffwechsel die gleichen Störungen anzunehmen wie postoperativ, jedoch in einem größeren Ausmaß und über längere Zeit (SIMON, J., 1977).

2.2.2.

Die Diskussion um das Problem der kalorischen Versorgung Schwertraumatisierter entflammt immer wieder an der Frage der kalorischen Größenordnung. Laut F. Brost (1975) liegt der Bedarf solcher Patienten bei 3500 bis 4000 kcal pro Tag; hochfieberhafte, hyperventilierende und krampfende Schädelhirnverletzte, Tetanuspatienten oder gar Verbrennungspatienten benötigen sogar 4500 bis 8000 kcal pro Tag. Dieser anfallende Kalorienbedarf ist praktisch und rein rechnerisch durch ausschließlich parenterale Zufuhr nicht zu decken. Man kann jedoch davon ausgehen, daß die Patienten der Intensivstation routinemäßig sediert, z.T. relaxiert und beatmet werden, und so wird eine völlig neue Ausgangslage geschaffen.

Durch die Sedierung und Normalisierung der Körpertemperatur mit Hilfe vegetativer Blockade und physikalischen Maßnahmen kann der Hyperkatabolismus bzw. der gesteigerte Bedarf signifikant gesenkt werden. Für diese Patienten wurden im "Steady state" ein Kalorienbedarf von etwa 2000 kcal pro Tag und ein durchschnittlicher Stickstoffverlust von 20 g pro Tag ermittelt (BROST, F., 1975).

Es ist noch zu erwähnen, daß sich postoperative Stickstoffbilanzen bei unterernährten, untergewichtigen Kranken mit intestinalen Resorptionsstörungen infolge M. Crohn oder Colitis ulcerosa relativ leicht und wirkungsvoll mit Fettinfusionen bessern, häufig ausgleichen oder manchmal sogar zur positiven Seite bringen, während ein postoperativer Ausgleich bei Normal-oder Übergewichtigen, normal ernährten Patienten trotz höchster Kalorienzufuhr nicht erreicht werden konnte (ZUMTOBEL, V., 1972). Offensichtlich erstreckt sich die für die orale Ernährung bekannte Anpassungsfähigkeit des Organismus an unterkalorische oder ungünstig zusammengesetzte Nahrung wenigstens teilweise auch auf parenteral gegebene Substanzen.

2.2.3.

Bei der parenteralen Ernährung stellen sich zwei zentrale Probleme: Erstens dem Patienten genügend Kalorien zuzuführen und zweitens den Patienten gleichzeitig im Stickstoffgleichgewicht zu halten oder wenigstens größeren Stickstoffverlust zu vermeiden. Beide Fragen sind eng miteinander verknüpft (HELLER, L., 1967; WRETLIND, A., 1967). Die unzureichende Zufuhr energieliefernder Substanzen führt stehts zu einer negativen Stickstoffbilanz, und zwar auch dann, wenn quantitativ und qualitativ ausreichend Aminosäuren zugeführt werden.

In diesem Fall werden die infundierten Aminosäuren weitgehend im Energiestoffwechsel verbrannt, das endogene Stickstoffminimum wird nicht mehr gedeckt. Optimale Stickstoffbilanzen können deshalb nur dann erzielt werden, wenn genügend Kalorien in Form von Fett oder Kohlenhydraten zur Deckung des Energiebedarfs zugeführt werden. Fett und Kohlehydrate haben in gewissem Umfang einen proteinsparenden Effekt (HELLER, K.L., 1972). Nach Munro (1977) besteht anhand zahlreicher tierexperimenteller Befunde und Untersuchungen beim Menschen kein Zweifel daran, daß Kohlenhydrate und Fett als Kalorienträger in ausreichender Menge mit der Nahrung zugeführt, die Stickstoffbilanz in positivem Sinne beeinflussen. Unabhängig davon besitzen aber die Kohlenhydrate eine spezifische stickstoffsparende Wirkung, die insulinabhängig ist (ECKARDT, J., ADOLPH, M., 1979).

Bei einer Untersuchung, die Bark, S. et al. (1978) bei 9 Patienten machte, wovon 5 Patienten eine Fettemulsion und 4 Patienten Glukose bekamen, konnte kein signifikanter Unterschied unter dem Gesichtspunkt der Stickstoffbilanz bei den beiden Gruppen gefunden werden.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß günstige Effekte von Fettinfusionen auf die Stickstoffbilanz dann zu erwarten sind, wenn Fette bei insgesamt ausreichender Energiezufuhr in geeigneter Relation zu Aminosäuren und Kohlenhydraten verabreicht wird. Eine günstige Relation ist: Aminosäure zu Kohlenhydrate zu Fett = 20 : 50 : 30 (PSCHERER, G., 1979).
Ein Grund für die Unstimmigkeiten in der Literatur über die Stickstoffbilanzauswirkungen von Fettemulsionen sieht K.H. Bässler (1977) darin, daß nicht differenziert wird, in welcher Stoffwechselsituation die Infusionen zur Anwendung kamen.

2.2.4.

Das schon zuvor erwähnte Postaggressionssyndrom ist durch eine gestörte Glukoseverwertung mit Anstieg des Blutzuckerspiegels, gesteigerter Glukoneogenese aus Aminosäuren, erhöhten Lipolyse mit Anstieg des Spiegels an unveresterten Fettsäuren im Blut und an Ketokörpern gekennzeichnet. In dieser Phase ist also ausreichend Glukose im Blut, kann aber nicht im gewünschten Umfang verwertet werden und ist vor allem nicht in der Lage, die für den Eiweißeinsatz sehr unerwünschte Neubildung von Glukose aus Aminosäuren zu drosseln (BÄSSLER, K.H., 1975; s. auch KILIAN, J. und SEELING, W., 1977; RHEINAUER, H., 1983; GRÜNERT, A., 1983). Die Glukoneogenese aus Aminosäuren durch Mobilisierung der Eiweißdepots des Körpers ist dabei am wenigsten erwünscht und Hauptargument einer postoperativen parenteralen Ernährung (GÜNTHER, B., 1982).

Widersprüngliches findet sich in der Literatur über die Gabe von Fett im Postaggressionsstoffwechsel. Im Rahmen einer Diskussion (EYRICH, K. und MAKOWSKI, H., 1978) vertrat Grünert die Meinung, daß wenn im katecholaminbedingten Postaggressionsstoffwechsel mit hoher Lipolyse Fett infundiert wird, die unerwünschten freien Fettsäuren zusätzlich erhöht werden. Dem widerspricht die Aussage von Eckardt und Wretlind, daß trotz hoher Katecholaminspiegel der Gehalt an freien Fettsäuren absinkt, auch wenn Fett infundiert wird.

Versuche, den Streßstoffwechsel auf medikamentösem Wege zu beeinflussen, haben bisher zu keinem Erfolg geführt (STREMMEL, W., 1973/74) und werden vermutlich auch in Zukunft nicht zu einer entscheidenden Lösung des Problems beitragen, da sich die hormonelle Situation während des Streßstoffwechsels außerordentlich komplex und variabel darstellt, so daß es kaum möglich ist, zwischen einer bestimmten Stoffwechselsituation und der Konzentration einzelner Hormone feste Beziehungen herzustellen, die ein gezieltes therapeutisches Vorgehen erlauben (ECKARDT, J., ADOLPH, M., 1979).

2.3 Indikation und Kontraindikation für Fettemulsionen

Die Indikation von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. So vertritt F. Brost (1975) die Ansicht, daß die Gabe von Fettinfusionen im Rahmen der parenteralen Ernährung bei traumatisierten Patienten zur Deckung des Kalorienbedarfs nicht mehr zu vertreten ist. Dagegen ist bei B.v. Hundelshausen (1981) zu lesen, daß bei der guten Verträglichkeit der heutzutage zur Verfügung stehenden Fettemulsionen es gerechtfertigt erscheint, auch bei polytraumatisierten Patienten frühzeitig mit der Substitutionstherapie zu beginnen.
Allgemein wird jedoch die Meinung vertreten, daß die Fettapplikation im posttraumatischen oder postoperativen Zustand umso dringender wird, je schlechter der Ernährungszustand des Patienten ist und je länger das Ernährungsproblem anhält.

D. Sailer (1979) ist der Meinung, daß Fettemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung in denselben Relationen angeboten werden sollten, wie sie für die orale Ernährungstherapie empfohlen wird, wenn die stressorische Phase überwunden ist (30 Prozent im Verhältnis zur Gesamtkalorienzufuhr).

Eingehende Untersuchungen konnten überzeugend darlegen, daß durch parenterale Fettzulage ausgeglichene oder sogar positive Stickstoffbilanzen erzielbar sind. Allerdings unter der Voraussetzung, daß ausreichende Mengen von Kohlenhydraten und Aminosäuren simultan zugeführt werden (HALLBERG, D.; SCHUBERTH, D.; WRETLIND, A., 1970; WILMORE, D. et al., 1973).

Aufgrund neuer amerikanischer Studien, die mit Beginn der parenteralen Ernährung einen Anstieg des O_2-Verbrauchs und der Kohlendioxydproduktion gemessen haben, scheint sich jetzt die respiratorische Insuffizienz fast als eine Indikation für die Fettgabe herauszustellen. S. Jelen-Esselborn, G. Tempel, B.v. Hundelshausen (1983) berichten, daß bei Traumatisierten unter Zufuhr von Glukose in einer Dosis über dem gemessenen energetischen Bedarf O_2-Verbrauch, Kohlendioxydproduktion und Atemminutenvolumen beträchtlich gestiegen sind.

Bei Ersatz eines Teiles der zugeführten Kalorien durch Fettemulsionen war die Kohlendioxydproduktion entsprechend dem niedrigen respiratorischen Quotient bei Fettyerbrennung geringer, das Atemminutenvolumen niedriger. In Einzelfällen konnte durch diese Änderung der parenteralen Ernährung bei grenzwertiger Lungenfunktion die Entwöhnung vom Respirator beschleunigt werden (ECKARDT; J., 1981). Es verbreitet sich mehr und mehr die Erkenntnis, daß ausschließlich der Stoffwechselzustand - biochemisch und biophysikalisch definiert - darüber zu entscheiden hat, welche Substrate vom Körper für die Energiebereitstellung genutzt werden können (GRÜNERT, A., 1983).

Die Chirurgie gibt folgende Indikationen für die parenterale Fettsubstitution: Erstens bei ausgezehrten Kranken mit aufgebrauchten Fettdepots, denen ein weiterer krankheits- oder operationsbedingter Substanzverlust nicht zugemutet werden kann, wie schwere Fälle von M. Crohn, Colitis ulcerosa, intestinale Resorptionsstörungen, Karzinomen und schweren Infektionen. Zweitens bei Krankheiten und Operationen, die voraussichtlich mehr als 6 bis 8 Tage lang eine enterale Nahrungszufuhr unmöglich machen, wie ausgedehnte oder mehrfache Darmresektionen, fortgeschrittener Ileus und diffuse Peritonitis (ZUMTOBEL, V., 1973/74). In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß S. Meryn et al. (1982) nach eigener Erfahrung die totale parenterale Ernährung selbst als primäre Therapieform für den M. Crohn darstellt. Da nicht nur eine signifikante Verbesserung des Ernährungszustandes, sondern auch gleichzeitig eine deutliche Verminderung der Entzündungsaktivität erreicht wurde.

Bei den Kontraindikationen ist man sich weitgehend einig. Dazu gehören schwere Schockzustände, akute Pankreatitis und ausgeprägte Coagulopathien (ZUMTOBEL, V., 1973/74).

Bei Fällen mit einem Mangel an Lipoproteinlipasen und Hyperlipidämie (Fredrikson Typ I) sollten Fettemulsionen für Ernährungszwecke nicht gegeben werden (HALLBERG, D., 1978). Andere Arten der Hyperlipidämie stellen keine Kontraindikation dar.

2.3.1.

Ein Mangel an essentielle Fettsäuren wurde erstmals von Burr und Burr 1929 an Ratten beschrieben. 1958 beschrieben Hansen et al. das klinische Bild eines Mangels an essentiellen Fettsäuren bei einem Säugling und 1971 Collins et al. bei einem Erwachsenen. Beide Patienten wurden über mehrere Wochen parenteral ohne Fett ernährt, was einen schuppenden Hautausschlag zur Folge hatte, der durch orale Zufuhr von Linolsäure bzw. parenteraler Verabreichung einer linolsäurehaltigen Fettemulsion wieder verschwand. Nach Absetzen der Linolsäure trat der Hautausschlag erneut auf. Auch Berg und Coats konnten 1972 über Beobachtungen klinisch manifestierter Mangelerscheinungen von essentiellen Fettsäuren berichten. Diese traten nach mehreren Wochen fettfreier Ernährung auf und konnten durch blutchemische Untersuchungen gesichert werden.

Essentielle Fettsäuren, zu ihnen gehören Linol- und Linolensäure, sind solche organische Säuren, die der tierische und menschliche Organismus in Folge ihm fehlender Enzymsysteme nicht selbst synthetisieren vermag. Sie müssen deshalb mit der Nahrung aufgenommen werden. Die überragende Bedeutung der Linolsäure liegt darin, daß sie als Vorläufer für eine Vielzahl mehrfach ungesättigter Fettsäuren fungiert. Die Folge des starken Linolsäureabfalles im Serum bei Katabolie unter fettfreier Ernährung ist in einer Blockierung der Synthese (TROLL, U. und RITTMEYER, 1973) dieser mehrfach ungesättigten Fettsäuren und damit ihres gesamten Stoffwechsels zu sehen.

Das menschliche Fettgewebe stellt ein beachtliches Depot für essentielle Fettsäuren dar. Es ist dem Organismus jedoch nicht möglich, diese Säuren selektiv zu mobilisieren (HUNTER; J.D. et al., 1970). Selbst bei einem 25 %-igen Gewichtsverlust kommt es beim Menschen zu keiner Veränderung der Fettsäurenzusammensetzung des Fettgewebes. Dies konnte auch bei Tierversuchen mit Ratten nachvollzogen werden. Im posttraumatischen Verlauf ist durch die gesteigerte Lipolyse und die erhöhte Mobilisierungsrate der Fettsäuren das Angebot an endogenen Linolsäuren vergrößert. Ihr Anteil an den freigesetzten Fettsäuren liegt bei 10 bis 15 Prozent, dem Fettsäuremuster des Fettgewebes entsprechend.

Offensichtlich reicht die Menge der endogen mobilisierten Linolsäure nicht aus, um einen ausreichenden Linolsäurespiegel in den Plasmalipidfraktionen mit Ausnahme der Nichtesterfettsäuren aufrecht zu erhalten. Aus den genannten Gründen kann deshalb nicht der Schluß gezogen werden, daß bei einem unveränderten Linolsäureanteil in den unveresterten Fettsäuren auch ein ausreichendes endogenes Angebot an essentiellen Fettsäuren vorhanden ist (TEMPEL, G., 1978).

Aus einer Studie über die Eliminationsrate intravenös zugeführter Fette konnte U. Troll (1974) Anhaltszahlen für den Linolsäurebedarf des Schwerkranken ermitteln. Sie lagen im Mittel bei 13 g Linolsäure pro Tag, also deutlich höher als beim Gesunden, die mit 7 g in der Literatur angegeben werden (MATZKIES, F., 1980). Für den Polytraumatisierten ist der Bedarf jedoch wesentlich höher einzuschätzen. Bei Untersuchungen von Wolfram, Eckardt, Zöllner 1980 führte erst die tägliche Zufuhr von 50 g Linolsäure zu einer Normalisierung des Linolsäureanteils in den Lipidfraktionen.

Der Meinung G. Wolfram nach ist daher die Verwendung von linolsäurehaltigen Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung von schwerkranken Patienten aufgrund der bisher bekannten Tatsachen eine nützliche Maßnahme.

Demgegenüber steht die Meinung von A. Grünert, M. Obermann, M. Grünert-Fuchs (1978), die besagt, daß aufgrund der normalerweise vorliegenden Depots die endogene Versorgung des Organismus mit Fettsäuren über einen längeren Zeitraum gewährleistet ist, da der Freisetzungsprozeß im Postaggressions-stoffwechsel in dieser Zeit nicht beeinträchtigt ist.

2.4 Komplementsystem

2.4.1

Der Organismus bildet Antikörper, Immunglobuline, die auf antigene Strukturen eingedrungener Fremdkörper spezifisch passen. Mit Hilfe solcher Antikörper können Enzyme geblockt oder Toxine entgiftet werden, da die Antikörper biochemisch wirksam "aktive Zentren" verdecken. Bakterien und andere lebende Zellen werden allerdings durch Antikörper in der Regel nicht beeinträchtigt (VOGT, W., 1982). Um sie abzutöten, benutzt der Wirtsorganismus ein die Antikörper ergänzendes Effektorsystem, das von Paul Ehrlich "Komplement" genannt wurde. Erst durch dessen Aktivierung kommt es zur wirklichen Schädigung der eingedrungenen Zellen. Das Komplement wurde 1884 von Pfeifer und Issaeff entdeckt. Die ursprüngliche Definition für den Begriff Komplement geht auf die Untersuchungen von Borde 1898 und Ehrlich 1899, 1900 zurück (FISCHER, J.T., 1976).

Ein internationales Komitee der WHO gab 1968 folgende Definition an: "Der Ausdruck Komplement bezieht sich auf ein System im normalen Serum vorkommender Faktoren, das typischerweise durch eine AGAK-Reaktion aktiviert wird und anschließend eine Anzahl biologisch bedeutsamer Folgen vermittelt. Studien über die Natur des Komplementsystems konzentrieren sich hauptsächlich auf die Analyse des Vorgangs der Immunhaemolyse. Deshalb basiert die Nomenklatur hauptsächlich auf Studien der haemolytischen Sequenz. Man hat aber erkannt, daß es auch Reaktionsabläufe gibt, die von der haemolytischen Reaktion abweichen und die Beteiligung von Faktoren benötigen, die bei der Immunhaemolyse nicht erforderlich sind. Außerdem können Teile des Komplementsystems durch Mechanismen aktiviert werden, die sich von der schrittweisen Interaktion, wie sie bei der Immunhaemolyse stattfindet, unterscheiden".

Heute kennt man mindestens 17 Komponenten, sämtlich Chlorochine, darunter Praeenzyme und Inhibitoren, die für eine geregelte Aktivierung und Kontrolle unerläßlich sind.

Tabelle 3 Übersicht über Komplementkomponenten und einige ihrer Eigenschaften

Komponente	Mol.Gew.	Serum-Konz. µg/ml	Spaltprodukte	Funktion
Klassischer Weg				
C 1q	400 000	250	-	Bindung des C1 Komplexes an Immunkomplexe
C 1r	90 000	100	-	Aktivierungsspaltung von C 1s
C 1s	90 000	80	-	Aktivierungsspaltung von C 4 und C 2
C 4	200 000	430	C 4a	Anaphylatoxin
			C 4b	Ligand für C 2
C 2	100 000	20	C 2a	Aktivierungsspaltung von C 3 und C 5
			C 2b	Kininähnliches Peptid?
C 3	190 000	1300	C 3a	Anaphylatoxin
			C 3b	Ligand für C 5, Faktor B und Bb
C 5	185 000	75	C 5a	Anaphylatoxin
			C 5b	Teil des cytotoxischen Membrankomplexes
C 6	128 000	60	-	
C 7	121 000	60	-	Teile des cytotoxischen
C 8	150 000	80	-	Membrankomplexes
C 9	80 000	50	-	
C 4bp ca.	500 000	250	-	Ligand für C 4b
C 1 INH	100 000	180	-	Enzyminhibitor für C 1s (auch C 1r u.a.)
Alternativweg				
B	93 000	150	Ba	biologisch wirksames Peptid
			Bb	Aktivierungsspaltung von C 3 und C 5
D	23 000	2	-	Aktivierungsspaltung von B
P	223 000	30	-	Stabilisierung von C 3bBb
I	90 000	50	-	Inaktivierungsspaltung von C 4b und C 3b
H	150 000	300	-	Ligand für C 3b

Diese Proteine reagieren spezifisch in einer festliegenden Reihenfolge miteinander, wenn die Aktivierung durch eine AGAK-Reaktion oder auf andere Weise durch einen Fremdkörper gestartet wird. Am Ende wird ein zellschädigender Komplex gebildet, der die Fremdzelle zerstört. Im Laufe der dahinführenden Reaktionssequenz werden Peptide aus einzelnen Komponenten durch limitierte Proteinspaltung frei, die humerale Wirkung auslösen. Außerdem können fremde Zellen (möglicherweise auch abartige oder gealterte körpereigene Zellen) durch fixierte Komplementkomponenten "markiert" und für die Phagozytose durch Freßzellen vorbereitet werden (VOGT, W., 1982).

Die Komponenten liegen im Serum in inaktiver Form vor. Einige von ihnen sind Proenzyme, die durch Abspaltung von Polypeptidketten oder durch noch unbekannte Veränderungen des Moleküls aktiviert werden. Die in der Sequenz später reagierenden Komponenten erfahren durch Komplexbildung ihre "Aktivierung". Die Aktivierung jeder Komponente ist ein sehr kurzlebiger Prozeß. Falls die "aktivierte" Komponente nicht sofort an geeignete Strukturen gebunden wird, geht sie in ein inaktives Produkt über (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W., 1984).

2.4.2.

Das Modell der klassischen Komplementreaktion ist die Immunhaemolyse. Die Komplementsequenz wird durch AGAK-Komplexe ausgelöst und läuft über die Komponenten C 1, C 4, C 2, C 3, C 5-C 9. Dabei entstehen sowohl an der Oberfläche der Zielzelle als auch im umgebenden Milieu biologische Aktivitäten. Nicht alle Antikörperklassen können das System aktivieren. Lediglich IgG- und IgM-Antikörper besitzen an ihrem Fc-Stück diejenigen chemischen Strukturen, die zur Bindung von Aktivierung der ersten Komplementkomponente führen. Von dem Immunglobulinen des Humanserums haben sich nur die IgG-Subklassen IgG 1 und IgG 3, sehr schwach IgG 2 sowie IgM als komplementbindend erwiesen (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W., 1984).

Die durch die Fixierung an die Oberflächenantigene dicht gepackten und geordneten Antikörper vermögen die erste Komplementkomponente, C 1, zu binden.

C 1 ist ein Makrokomplex aus drei verschiedenen Plasmaproteinen: C 1q, C 1r, C 1s (NAFF, G.B.; PENSKY, I.H.; LEPOW, I., 1964). Sie werden mit Hilfe von Calciumionen zusammengehalten. Das größte Protein, C 1q, besteht aus sechs identischen Untereinheiten, langen fibrillären Proteinketten, die mit einem globulären Köpfchen enden. Mit diesen Enden bindet sich C 1q an die Fc-Regionen der fixierten Immunglobuline (VOGT, W., 1982). Die Antikörper haben somit dem Komplementsystem den Ort gezeigt, an dem es seine Funktion aufnimmt und haben somit den ersten Aktivierungsschritt eingeleitet.

Die Komplementreaktion läuft weiter, wenn die vierte Komplementkomponente, C 4, mit C $\overline{1}$, in Berührung kommt. Die Untereinheit C $\overline{1s}$ spaltet eine einzige Peptidbindung in der Alpha-Kette des aus drei Ketten bestehenden C 4-Moleküls (SCHREIBER, R.D.; MÜLLER-EBERHARD, H.J., 1974). Ein Peptid - C 4a - wird frei, das Restmolekül C 4b stellt die aktivierte Form C 4 dar.
Es leuchtet ein, daß sich C 4b wegen der extrem kurzen Halbwertszeit der Bindungsstelle (Millisekunden oder kürzer) nur in unmittelbarer Nähe seiner Entstehung, d.h. nahe dem C $\overline{1}$ fixieren kann (VOGT, W., 1982). An das gebundene C 4b lagert sich bei Anwesenheit von Mg^{2+} die in der Reaktionsequenz nächste Komponente C 2 an und wird durch die C 1-Esterase gespalten. Das größte Bruchstück C 2a verbindet sich mit C 4b zum 42-Enzym (C 3-Konvertase) (OPFERKUCH, W.; CULLMANN, W., 1984).
Kommt C 3 mit C $\overline{42}$ in Berührung, so wird eine Peptidbindung in seiner Alpha-Kette enzymatisch geöffnet und ein Fragment, C 3a, abgespalten. Der größere Proteinrest, C 3b, ist das aktivierte C $\overline{3}$, ein Protein von zentraler Bedeutung in der Komplementreaktion (ALPER, C.A.; ROSEN, F.S.; LACHMANN, P.J., 1972).
C 3 ist mit etwa 1 mg pro ml auch das in der höchsten Konzentration im Plasma vorkommende Komplementprotein. Seine Reaktionen laufen allerdings mit sehr geringer Effizienz ab, die meisten Moleküle gehen bei der Aktivierung verloren (VOGT, W., 1982).

Durch die Aktivierung von C 3 in Form einer enzymatischen Spaltung entstehen die Fragmente C 3a und C 3b. C 3b ist in der Lage, sich an Membranen zu binden, während C 3a in der flüssigen Phase bleibt. Das freie C 3a und das analoge C 5a-Bruchstück stellen ein Anphylaktoxin dar, das Histamin freisetzen kann. Gleichzeitig besitzen diese Bruchstücke chemotaktische Eigenschaften, sind in der Lage, Leukozyten anzulocken und sorgen so für das wesentliche Entzündungselement der zellulären Infiltration. Das große Bruchstück C 3b gibt der Membran, an die es gebunden ist, neue Eigenschaften:

1. Die Komplementsequenz kann weiter ablaufen.
2. Ist eine Zelle mit C 3b beladen worden, wird sie für Makrophagen, die einen speziellen Rezeptor für C 3b besitzen, leicht phagozytierbar. Diese Erleichterung der Phagozytose wird als Opsonierung bezeichnet (ROTHER, K.; HADDING, U.; TILL, G., 1974).
3. Mit gebundenem C 3b reagieren außerdem Rezeptoren auf Thrombozyten und Erythrozyten von Primaten. Es kommt zu Zellverklumpungen bei den Thrombozyten mit anschließender Ausschüttung von Mediatoren. Dieser Vorgang wurde unter dem Begriff der Immunadhaerenz zusammengefaßt (FISCHER, J.T., 1976).

Auch der nächste Schritt in der Komplementreaktion, die Aktivierung von C 5, geschieht enzymatisch. Ähnlich wie bei C 3 wird eine Peptidbindung in der Alpha-Kette hydrolytisch gespalten (SHIN, H.S.; PICKERING; R.J.; MAYER, M.M., 1971). Ein Peptid, C 5a, wird frei, das größere Fragment, C 5b, ist das aktivierte C $\overline{5}$. Mit seiner Bildung wird der Zusammenbau des zytolytischen Komplexes gestartet. Das für die C 5-Aktivierung verantwortliche Enzym ist das gleiche, das auch C 3 spaltet: Die Konvertase C $\overline{42}$. Die C 5-Aktivierung ist, abgesehen von ihrer Bedeutung für die Komplementreaktion, in zweifacher Hinsicht interessant:

1. Bedeutet die Limitierung auf Oberflächen einen Schutz von körpereigenen Zellen, die in der Nähe einer Komplementabwehrreaktion stehen, aber nicht selbst betroffen werden sollen. Nur die Zielzelle, auf der C $\overline{42}$ und fixiertes C 3b sitzt, wird angegriffen.
2. Zeigt sich hier ein besonderes biochemisches Kontrollprinzip, das in Plasmaproteinsystemen mehrfach vorkommt, aber kaum anderswo gefunden wird: "Die Kontrolle einer Reaktion durch Substratmodulation" (VOGT, W., 1979).

Im Gegensatz zu den Komplementkomponenten C 1 bis C 5, die durch enzymatische Vorgänge aktiviert werden, erfolgt die Aktivierung der späteren Komponenten C 6 bis C 9 durch Komplexbildung. Dazu sind C 1 bis C 3 nicht mehr erforderlich. Lediglich aktiviertes C 5 (als C 5b) wird als Kondensationskern benötigt. An ein C 5b-Molekül lagern sich jeweils 1 Molekül C 6, C 7, C 8 und sechs Moleküle C 9 an (OPFERKUCH, W.; CULLMANN, W., 1984). Nach neueren Untersuchungen erscheint C 9 unter dem Einfluß von C 5b bis C 8 zu einem Ring zu polymerisieren (PODACK, E.R.; TSCHOPP, J.; MÜLLER-EBERHARD, H.J., 1982). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß es sich nicht um einfache Proteinringe handelt, sondern um zylindrische Gebilde, die auf einer Seite einen verdickten Rand besitzen. Dieser C-5b- bis C 9-Komplex hat stark lipophile Eigenschaften und reagiert deshalb mit den lipophoben Strukturen der Lipiddoppelschicht von Zellmembranen, wobei er in diese einsinkt.
Die C 5- bis C 9-Fixierung reicht für die Lyse mancher Bakterien allein nicht aus, aber sie ermöglicht den Zutritt von Lysozym zu den von ihm angreifbaren, sonst geschützten Membranteilen, dadurch kann die Zelle abgetötet werden (VOGT, W., 1982).

2.4.3.

Schon 1954 beschrieb Pillemer, daß es bei der Inkubation von Zymosan mit Serum zur Inaktivierung von C 3 kommt, ohne daß die Komponenten C 1, C 4 und C 2 benötigt wurden. Er fand, daß für die C 3-Inaktivierung mindestens drei andere Faktoren nötig waren, die er Properdin, Faktor A und Faktor B nannte und unter dem Begriff "Properdin-System", zusammenfaßte (s. Tab. 2).
Heute ist bekannt, daß drei Komponenten bei der Bildung der alternativen C 3-Konvertase beteiligt sind:

1. Faktor B, ein ß-Globulin
2. Faktor D, eine sehr spezifische Protease, die bereits als aktives Enzym im Plasma vorliegt und sehr klein ist.
3. Aktiviertes C 3, d.h., daß C 3b-Fragment, das schon vom klassischen Weg her bekannt ist, aber in diesem Zusammenhang eine andere Funktion hat.

Wenn diese drei Komponenten zusammenkommen und außerdem Mg^{2+}-Ionen zugegen sind, entsteht eine C 3-Konvertase, die auch die Grundlage für die C 5-Aktivierung abgibt (HUNSICKER; L.G.; RUDDY, S.; AUSTEN; K.F., 1973).

Wenn also im Plasma auf irgendeine Weise etwas C 3b entsteht und dessen allzu schnell Eliminierung verhindert wird, kann der Alternativweg anlaufen. Da er selbst C 3b liefert, kann er sich durch positive Rückkopplung verstärken.

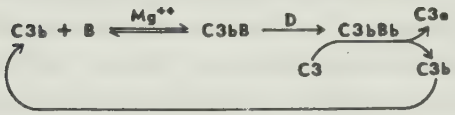


Abb. 2 Bildung und positive Rückkopplung der C 3 aktivierenden Konvertase

Nach Meinung von P.H. Lesavre (1979) geht die Bildung der alternativen C 3-Konvertase wie folgt vor sich: Faktor B bildet einen losen, reversiblen, stöchiometrischen Komplex mit C 3b, der mit Hilfe von Mg^{2+}-Ionen entsteht. In diesem Komplex nimmt B offenbar eine besondere Konformation ein, jedenfalls kann D in B eine Peptidbindung spalten, wenn B in Komplex mit C 3b vorliegt (C 3bB). B zerfällt dabei in zwei Fragmente, das kleinere Ba und das größere Bb. Bb ist das eigentliche C 3 aktivierende Enzym. Es besetzt diese Funktion aber nur solange, wie es im Komplex mit dem Partner C 3b bleibt.
Während der Komplex C 3bB reversibel ist und eine sehr geringe Halbwertzeit hat, ist der Komplex C 3bBb eine C 3-Konvertase, die durch den Umsatz von C 3 und damit durch die Erzeugung von C 3b zur Amplifizierung des Systems führt (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W., 1984; vgl. Abb. 2).

Wird durch die alternative Konvertase C 3b an einer Oberfläche freigesetzt, so kann es mit seiner labilen Bindungsstelle dort fixiert werden. Wie im klassischen Weg kann es dann C 5 reversibel binden und dadurch für das C 3bBb-Enzym der Aktivierungsspaltung zugänglich machen. Die C 5-Spaltung im Alternativweg erfordert also zwei C 3b-Moleküle (DAHA, M.R.; FEARON, D.T.; AUSTEN, K.F., 1976), eines für die Bindung von Bb, das andere für C 5-Bindung. Ein C 3b-Molekül kann nicht gleichzeitig Bb und C 5 binden (VOGT, W. et al., 1978).

Das Properdin, das ursprünglich diesem System den Namen gab (PILLEMER, L.L. et al., 1954), hat lediglich eine Verstärkerfunktion (MEDICUS, R.G.; GÖTZE; O.; MÜLLER-EBERHARD, H.J., 1976). Es verklammert gewissermaßen die Komponenten C 3b und Bb im Komplex und erhöht dessen Stabilität (VOGT, W., 1982).

Beide Arten der C 3-Konvertase unterliegen der Kontrolle durch den C 3-Inaktivator (I) und dem H-Protein. Ihre Stabilität gegenüber dem Angriff des C 3-Inaktivators wird durch die Natur des Aktivators bestimmt.
Eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen können den alternativen Reaktionsweg aktivieren: Zymosan, Lipopolisacharid, Zellwandbestandteile grampositiver Teile, Inulin, Dextran, Erythrozytenmembranen und der Fab-Anteil einer Reihe von Immunglobulinen (s. dazu Abb. 4). Trotzdem ist eine gemeinsame chemische Struktur, die zur Aktivierung führt, nicht bekannt (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W., 1984).

2.4.4.

Die Aktivierung der gesamten Sequenz des Komplementsystems hat letztlich die lytische Zerstörung einer körperfremden oder antikörperbedeckten Zelle zum Ziel. Im Verlauf der Komplementaktivierung wird eine Reihe von biologischen aktiven Produktion generiert, die nicht zur Lyse beitragen, sondern Leukozyten stimulieren und Entzündungserscheinungen hervorrufen. Es ist anzunehmen, daß diese hochaktiven Zwischenprodukte eine größere biologische Bedeutung besitzen als die komplementvermittelnde Lyse von Bakterien, Viren und Erythrozyten. Diese Ansicht von Opferkuch und Cullmann wird unterstützt durch Befunde, daß Defekte der spät reagierenden Komplementkomponenten durchaus mit einer gesunden Existenz verbunden sein können. Im Gegensatz dazu ist eine C 3-Defizienz immer mit schwersten Störungen der Infektabwehr verbunden, wobei eine Hauptursache die unzureichende Phagozytoseleistung wegen fehlender C 3b-Opsonierung ist (ROTHER, K.; HADDING, U.; TILL, G., 1974).

3. Fragestellung

Schwierigkeiten bei der Herstellung nebenwirkungsfreier Fettemulsionen war der Hauptgrund dafür, daß diese in verschiedenen Ländern nicht produziert und auch nicht für klinische Zwecke importiert werden durften (DUDRICK et al., 1970).
Besonders gefürchtet war als Komplikation bei der Anwendung das sog. Überladungssyndrom mit Blockade des RES, Fieber, Leibschmerzen, Erbrechen, Hepatosplenomegalie, Ikterus, Leuko- und Thrombopenie sowie Blutungsneigung, welche besonders früher (THOMSON, S.W., 1974) mit Präparaten aus Baumwollsaatöl beobachtet wurde (HANSEN, W.E. und VOJACEK, J., 1981). Solche katastrophalen Wirkungen sind sehr selten geworden, seitdem als Fettquelle nicht mehr Baumwollsaatöl sondern Sojabohnenöl verwendet wird (RHEINHOLD, E.W.; RUFF; P.A.; DAVIS, T.R., 1979). In diesem Zusammenhang wies Födisch 1972 darauf hin, daß die Seltenheit diesbezüglicher Publikationen (Überladungssyndrom) nicht zu der Annahme verleiten dürfte, es gebe diese Erscheinung heute nicht mehr -und zwar unter Umständen auch schon bei gängiger Dosierung und nach wenigen Infusionen.

Die Zusammensetzung der heute gebräuchlichen Fettemulsionen zur intravenösen Applikation kommt in Teilchengröße und Emulsionsstabilität den körpereigenen Chylomikronen relativ nahe, jedoch behalten sie infolge ihrer etwas anderen Zusammensetzung den Charakter eines Fremdkörpers. Aufgrund dieses Unterschieds beschreibt V. Zumtobel (1978) während und nach parenteraler Fettgabe unterschiedlich bedeutsame Nebenwirkungen wie das zuvor beschriebene Überladungssyndrom, Veränderungen der Blutgerinnung, Einlagerungen in Gewebe und parenchymatösen Organen, Phagozytose im RES und Beeinflussung des Fettstoffwechsels. Wegen ihres Fremdkörpercharakters werden die Fettpartikel nur z.T. in der Blutbahn enzymatisch in freie Fettsäuren gespalten. Ein großer Teil wird zunächst auch in die Endothelzellen aller möglichen Organe aufgenommen. Während dieses Vorgangs kann es gelegentlich zu subjektiven Mißempfindungen wie Hitzegefühl, Übelkeit, Schwitzen, unangenehmen Geschmacksempfindungen und Schmerzen im Epigastrium oder Lendenbereich kommen.

Die Häufigkeit derartiger Frühreaktionen hängt von der Infusionsgeschwindigkeit ab und wird bei K.H. Bässer (1977) mit drei bis fünf Prozent angegeben. Da jedoch eine geringe Aufnahme von Fett in das RES auch mit Sojabohnenölemulsionen nachzuweisen ist (LEMPERLE, G. und REICHELT, M., 1973; SCHOLLER, K.L., 1973), besteht zumindest die Möglichkeit eines Überladungssyndroms als Folge eines relativen Überangebotes an Fett bei ungenügenden Klarmöglichkeiten des Organismus (vgl. auch HEMPEL, H.; HELLER, W.; GRAF, H., 1979). Diese Frühreaktionen wurden schon 1967 von K. Huth, W. Schoenborn und J. Börner in Verbindung mit einer Freisetzung von Histamin gebracht.

Ablagerungen von Fettröpfchen im RES führen zu einer reduzierten Abwehrfunktion, was sich besonders bei traumatisierten, frisch Operierten und Intensivpflegepatienten nachteilig auswirken kann (BÄSSLER, K.H., 1977).

Die phagozytierenden Elemente des RES stellen zusammen mit dem Komplementsystem ein vielgestaltiges, körpereigenes Abwehrsystem dar, mit der Fähigkeit zur Phagozytose, Speicherung, Inaktivierung unterschiedlichster Noxen einschließlich der Aktivierung von zellulärer und humeraler Immunmechanismen (STURM, A. und VOIGTMANN, R., 1984).
Immer wieder wird diskutiert, in wieweit wohl die Phagozytose von infundierten Fettpartikeln zu einer teilweisen oder vollständigen Blockade des RES und damit zu einer Abwehrschwäche des Organismus führt (ELSTER, K., 1965; ECKART, J., 1974; BEISBARTH; H., 1976; HUTH, K. und SCHMAL, F., 1977; ZUMTOBEL, V., 1978). Nach Aussage von G. Wolfram (1983) gibt es zur Zeit klinisch keinen Beweis für eine Schwächung des Organismus durch Fettemulsionen bei Einhaltung der Dosierungsempfehlung. Andere Autoren verweisen auf die Ergebnisse von Huth, der die Einbeziehung des RES in seine natürlichen Aufgaben durch die Applikation von Bakterienendotoxin einige Stunden nach einer Fettinfusion im Tierversuch geprüft hat und die verminderte Abwehrlage des durch Fettaufnahme teilweise blockierten RES durch gesteigerte Mortalitätsraten nachweisen konnte.

Zwar fand Huth (1970) diese Fettbelegung des RES besonders ausgeprägt durch die älteren, heute hierzulande nicht mehr im Handel befindlichen Baumwollsaatölemulsionen, jedoch zeigen Folgestudien (HUTH, K. und HARMS, D., 1973/74), daß sich mit den heutigen Sojaölemulsionen dieses Risiko nur graduell vermindert hat (vgl. auch FLEISCHER, F., 1981).
Die wesentlich geringere Wirkung von Sojabohnenölpräparaten gegenüber den Baumwollsamenölemulsionen auf Blutgerinnung und Endotoxinresistenz möchten K. Huth, W. Schoenborn, J. Berner (1967) damit in Zusammenhang bringen, daß Sojabohnenöl weniger gesättigte und mehr ungesättigte Fettsäuren enthält als Baumwollsamenöl. Laut Pscherer (1979) unterscheidet sich Baumwollsamenöl von Sojabohnenöl nicht nur durch das Fettsäuremuster. Baumwollsamenöl beinhaltet auch toxisch wirkende Substanzen. Bekannt wurde ein pflanzliches Steroid, das als Gossypol bezeichnet wurde (LE VEEN, H.H. und GIORDANO, A.P., 1961).

Ebenso wie Huth bei Kaninchen haben schon Stuart und Cooper (1962) bei Mäusen nach einer Triglyzeridinfusion eine verminderte Resistenz gegenüber bakteriellen Endotoxinen festgestellt. Demnach kann der letale Effekt von Endotoxin duch die Vorgabe bestimmter Fettemulsionen gesteigert werden. Im Tierversuch wurde eine ausgeprägte, verlängerte Bakteriämie, erhöhte Letalität und verminderte Funktion der neutrophilen Granulozyten auch bei heute gebräuchlichen Fettemulsionen gefunden (FISCHER, G.; HUNTER; K.W.; WILSON; S.R., 1980). Allerdings liegen beim Tierversuch, und gerade beim Kaninchen, völlig andere Verhältnisse, z.B. bezüglich der RES-Funktion und der Blutgerinnung vor als bei anderen Tierspezies oder beim Menschen. Vergleiche sind laut Dölp, Glaser und Huth hier schwer zu ziehen (EYRICH, K. und MAKOWSKI, H., 1978).
In einer Studie an Patienten konnten diese im Tierversuch gemachten Befunde nicht bestätigt werden (PALMBLAD; I. et al., 1982).

Laut Untersuchungen von Lemperle (1970) wurde bei parenteraler Zufuhr von Lipofundin S die Fettpartikel beim Menschen wie bei Versuchstieren von Kupfer'schen Sternzellen und von den übrigen Zellen des RES phagozytiert und gespeichert. Das RES wurde dadurch teilweise blockiert und die Antikörperproduktion signifikant reduziert.

Beobachtungen von V. Zumtobel (1972) nach wurde eine stärkere und anhaltende Ablagerung von Fett im RES mit eventueller Störung der Abwehrfunktionen nur bei wesentlich höherer Dosierung und sehr rascher Infusion beobachtet (vgl. auch FLEISCHER; F., 1981).
Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der gerade am intensiv behandelten Kranken so wichtigen Abwehrfunktionen des RES infolge der Fetteinlagerungen konnte V. Zumtobel (1973/74) bei einer täglichen Gabe bis zu 100 g Sojabohnenölemulsion nicht finden und konnte laut Huth, K. und Harms, D. (1973/74) auch tierexperimentell nur bei wesentlich höheren Dosierungen nachgewiesen werden.

Unerwünschte Auswirkungen haben auch zu viele grobe Fettröpfchen in schlecht emulgierten, zu warm gelagerten oder zu alten Fettemulsionen (FRICKER, A., 1967). Großtropfige Emulsionen führen zu reichlicher Fettbeladung des RES in Milz und Leber. Das RES übt insoweit eine Schutzfunktion aus, denn wie Berggren und Keil (1967) zeigen konnten, nehmen sog. "Frühreaktionen" bei zunehmend langer oder ungünstiger Lagerung bei Fettemulsionen zu. Sie sind auf zu viele große Fettpartikel zurückzuführen, welche durch das RES nicht schnell genug beseitigt werden konnten.

Bei der Untersuchung der Frage, inwieweit eine unterschiedliche Applikation der Fettemulsion, d.h. intravenös oder endoportal, für das Ausmaß wie für die Rückbildung der resultierenden Fettbeladung des RES in der Leber von Bedeutung ist, kam A. Statz und H.M. Heinisch (1977) zu dem Schluß, daß bei endoportaler Zufuhr die Lipomikronen der Fettemulsion die Leber offensichtlich in größerem Umfang noch in einem Zustand erreichen, wo sie an der Zellwand der Leberparenchymzellen durch die Lipoproteinlipase direkt hydrolysiert und aufgenommen werden können. Damit ließe sich auch das Risiko einer möglichen Blockade des RES infolge massiver Fettbeladung einschränken.

Betrachtet man nun die unterschiedlichen oft widersprüchlichen Aussagen über die Anwendung von Fettemulsionen bei der parenteralen Ernährung in der Literatur, zieht noch die aus der Einführung deutlich gemachte Problematik des posttraumatischen bzw. postoperativen Patienten zu, so stellt sich die Frage: "Interferiert der allgemeine Einsatz von Fettemulsionen unter klinischen Bedingungen mit dem Komplementsystem?"

4. Methodischer Teil

4.1. Auswahl und wichtige Daten der Patienten

Die Untersuchungen wurden an zehn männlichen und fünf weiblichen erwachsenen Patienten der Intensivstation der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt: Es handelte sich um zehn Polytraumatisierte, bei denen in sechs Fällen ein Schädelhirntrauma vorlag. Hinzu kamen drei Patienten, bei denen ein operativer Eingriff am Gehirn vorgenommen wurde. Bei der Wahl dieses Krankengutes konnte angenommen werden, daß ein normaler Stoffwechsel bis zum Zeitpunkt des Unfalls bzw. der Operation gegeben war. Außerdem wurde noch zwei Patienten mit anderen Diagnosen (s. Tab. Patientendaten) in diese Studie aufgenommen, um eventuelle Vergleiche ziehen zu können.

Alle Patienten wurden über einen zentralen Venenkatheter parenteral ernährt. Sie erhielten je nach Bedarf Kohlenhydratmischlösung, Aminosäurelösung, Elektrolyte und Medikamente.

4.2 Technisches Vorgehen bei der Applikation der Fettemulsionen und der Blutentnahmen

Im Rahmen der Studie bekamen die Patienten frühestens nach dem 5. posttraumatischen bzw. 5. postoperativen Tag eine 10 %ige Sojabohnenölemulsion (Lipofundin S 10 %; s. Tab. 4) appliziert.

Tab. 4 **Lipofundin S 10 % besteht aus:**

Sojabohnenöl	100 g
Sojabohnen-Phosphatide	7,5 g
Xylit	50 g
Aqua dest. ad 1000 ml	

(Hersteller: Braun, Melsungen, BRD)

Die Applikation erfolgte gleichzeitig mit den laufenden Infusionen über den ZVK. Die Menge wurde mit 1 g pro 1 kg Körpergewicht individuell festgelegt und die Infusion sollte über 14 Stunden laufen, was durch die Verwendung eines Tropfenzählers erreicht wurde. So konnten normierte "Verhältnisse" geschaffen werden.

Die Blutentnahmen wurden wie folgt festgelegt:

A) Unmittelbar vor der Fettinfusion
B) Nach Infusionsende (14 Stunden)
C) 2 Stunden nach Infusionsende
D) 24 Stunden nach Infusionsende

Die Blutentnahmen für die einzelnen Parameter wurden am Y-Verbindungsstück des ZVK vorgenommen, wobei die ersten 10 ml, die durch die laufenden Infusionen noch verfälscht waren, verworfen wurden. Das frisch entnommene Blut wurde sofort im Verhältnis 10 : 1 mit Natriumcitrat gemischt und 20 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Anschließend wurde das überstehende Plasma abpipettiert und für die Untersuchung in entsprechende Vorratsgefäße gefüllt.

Tab. 5 Patientendaten

Patient	Gruppen-Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht	Diagnosen
1	P 1	24 J	m	65 kg	Polytrauma
2	A 1	30 J	w	40 kg	M.Crohn,Colektomie (Laparotomie) Z.n. Reanimation
3	A 2	79 J	m	75 kg	TUR-Prostata, Harnröhrenstriktur, Diabetes mellitus, Blasentumor
4	S 1	19 J	m	60 kg	SHT, Pneumonie, Claviculafaktur, occipitale Blutung
5	P 2	28 J	m	75 kg	PTR, Lungenkontusion, polyur. Nierenversagen, Meningismus
6	S 2	59 J	m	70 kg	SHT, Ulnafraktur
7	G 1	29 J	w	48 kg	Hydrocephalus, Z.n. Abszeß hintere Schädelgrube, M.-Crohn, Kleinhirnabszeß
8	G 2	24 J	m	72 kg	Ventrikeleinbruch, Pankreatitis (keine Sepsis mehr)
9	S 3	50 J	w	55 kg	SHT, Mittelhirnkontusion, Polytrauma
10	P 3	35 J	m	80 kg	Hirnkontusion mit Hirnoedem, Polytrauma
11	G 3	47 J	w	65 kg	Meningeom-Op., Nachblutung
12	S 4	34 J	m	85 kg	SHT, Ellenbogentrümmerfraktur, Nasenseptumfraktur, Jochbeinfraktur
13	S 5	26 J	m	68 kg	SHT, PTR
14	S 6	22 J	m	78 kg	SHT, PTR, Kontusionsblutung, Hirnoedem, Thoraxkontusion
15	P 4	22 J	w	50 kg	PTR, Haemato Pneu li., stumpfes Bauchtrauma, Ventrikeleinbruchblutung, Hirnoedem, Lungenkontusion, HWK-6-Fraktur

4.3. Laboruntersuchungen

4.3.1.

Der Nachweis der zu untersuchenden Komplementfaktoren beruht auf der spezifischen Reaktion zwischen Antigen und korrespondierenden Antikörper, die zu unlöslichen Immunpräzipitaten führt. Die hohe Selektivität der AGAK-Reaktionen bietet den Vorteil, daß ausschließlich Substanzen, die die Komplementfaktoren enthalten, durch die spezifische Reaktion mit den Antikörpern nachgewiesen werden. Das gilt auch für Proteine, bei denen die Komplementfaktoren ein integrierter Bestandteil des Moleküls sind (z.B. C 3c ist enthalten in C 3 und C 3b).

4.3.2.

Für die Laboruntersuchung der AGAK-Komplexe wurde das nephelometrische Meßverfahren mit einem Behring-Laser-Nephelometer gewählt. An dieses Gerät wurde zur Auswertung der Daten ein Interfacerechner HP 85 der Firma Hewlett und Packard angeschlossen. Bei dem verwendeten Laser-Nephelometer handelt es sich um ein Gerät mit einem Gas-Laser, dessen Gasplasmaröhre ein Helium-Neon-Gemisch enthält. Dieser Laser erzeugt bei einer nur geringen Strahlendivergenz ein intensives, monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 632,8 nm. Dieses Licht wird an den AGAK-Komplexen in der Meßküvette gestreut. Da das Primärlicht das Streulicht überlagern würde, wird ersteres in einer Lichtfalle eliminiert. So wird nur das von den AGAK-Komplexen gestreute Licht mit einem Linsensystem auf eine Photodiode gebündelt. Das Photodiodensignal, das mit einem hochomigen Digitalvoltmeter nachgewiesen wird, ist der Konzentration der AGAK-Komplexe proportional.

Abb. 3 Optischer Strahlengang

4.3.3.

Die Digitalanzeige des LN arbeitet in einem Bereich zwischen 0,00 und 19,99 Volt. Aus diesem Grund müssen die zu untersuchenden Seren so verdünnt werden, daß Meßwerte oberhalb 19 Volt nicht vorkommen. Für die Verdünnungs- und Pipettierschritte wurden Eppendorf-Kolbenpipetten mit Einmalkunststoffspritzen verwendet. Alle Standard-, Kontroll-und Antiserenverdünnungen wurden mit staubfreier isotonischer Kochsalzlösung hergestellt. Um etwaige Verunreinigungen zu beseitigen, wurden alle Verdünnungen mit Millex-Filtern filtriert. Die Messung der Proben erfolgte nach einstündiger Reaktionszeit.

Es wurden Kunststoffküvetten verwendet, die speziell für die LN-Technik geeignet sind. Bei allen Messungen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, zusätzlich wurde zu jeder Versuchsreihe eine Kontrollgruppe mitgeführt, deren Ergebnisse einen vorgeschriebenen Vertrauensbereich nicht verlassen durften (die ermittelten Ergebnisse von Proben unbekannter Konzentrationen können nur dann als exakt gelten, wenn auch die Ergebnisse für das Kontrollserum im chargenspezifischen Vertrauensbereich liegen).

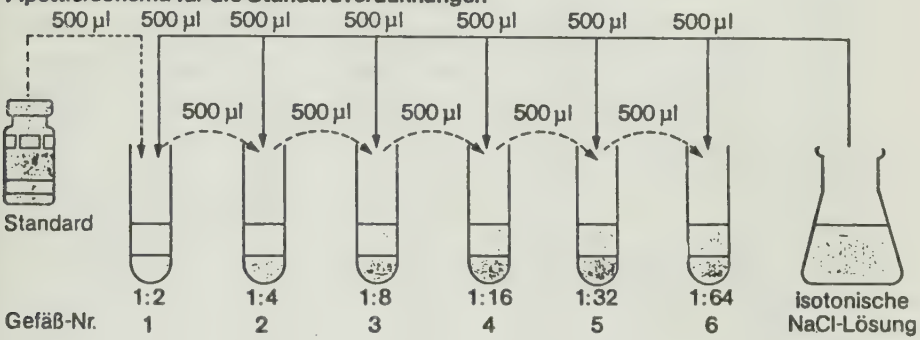
Tab. 6 Verdünnungen und Reaktionsvolumina

Faktoren	Verdünnung des Laserstandards	Antiserum-verdünnung	Verdünnung der Patien-	Volumen der Standard-	Antiserum-volumen
C 4	1:2,5,1:5 1:10,1:20, 1:40,1:80	1:5	1:21	100 µl	200 ul
C 3c	1:10, 1:20 1:40, 1:80 1:160, 1:320	1:5	1:101	100 µl	200 ul
C 3-activator	1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32	1:5	1:11	100 µl	200 ul
C 1q	1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32	1:5	1:11	100 µl	200 ul

4.3.4.

Für die Untersuchung des Komplementteilfaktors C 1q wurde eine Referenzkurve mit sechs Standardverdünnungen erstellt (s. Protokoll Referenzkurve C 1q), die einer geometrischen Verdünnungsreihe 1 : 2 - 1 : 64 folgend aus Immuno-Standardplasma der Firma Immuno GmbH, Heidelberg, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wurde (s. Schema).

Pipettierschema für die Standardverdünnungen



Das Kontrollserum Immunoneph Norm Control Human Proteins der Firma Immuno GmbH, Heidelberg, wurde genau gleich behandelt wie die Patientenseren. Als Antisera wurde das für LN-Verfahren geeignete spezifische Plasmaprotein-Antisera gegen Human C 1q der Firma Behring, Marburg, verwendet, das 1 : 5 mit isotoner Kochsalzlösung verdünnt wurde. 100 ml Patientenverdünnung mit 100 ml Kontrollserum wurden in vorher beschriftete LN-Küvetten pipettiert und danach mit 200 ml Antiserumverdünnung in Reaktion gebracht. Die LN-Küvetten wurden zum optimalen Durchmischen des Reaktionsansatzes in Richtung des Laserstrahls geschüttelt, dabei durften die glatten Flächen der Küvetten auf keinen Fall berührt werden.

Nach 1 Stunde Reaktionszeit wurde das Streulichtsignal mit dem LN gemessen und mit Hilfe des Rechners aufgezeichnet (s. Protokoll Patientenseren für C 1q).

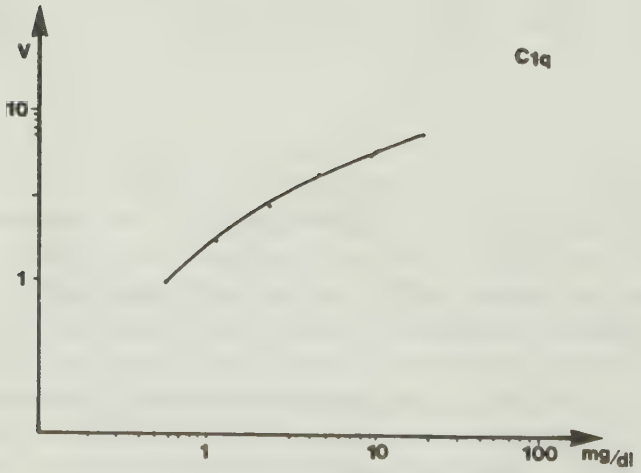
Protokoll der Messung für C 1q (Referenzkurve)

Normbereich 11 - 25 mg/dl

Vertrauensbereich für Kontrollserum 8,2 - 14 mg/dl

Küvetten-Nr.	Verdünnung	Konzentration	Meßwert nach 1 Stunde
1	1:2	18,65 mg/dl	6,91 V
2	1:4	9,325 mg/dl	5,51 V
3	1:8	4,663 mg/dl	4,15 V
4	1:16	2,331 mg/dl	2,60 V
5	1:32	1,166 mg/dl	1,59 V
6	1:64	0,5829 mg/dl	0,9 V

Referenzkurve für C 1q



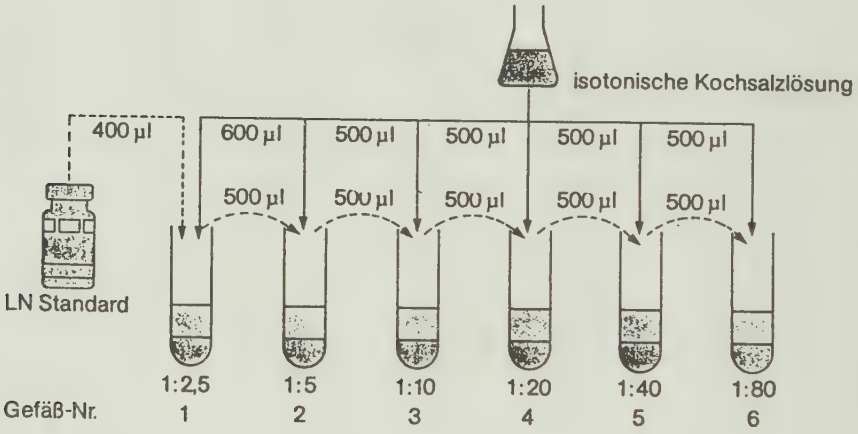
Protokoll der Messung für C 1q (Patientenseren)

(Alle Werte sind gemittelte Doppelbestimmungen innerhalb eines Vertrauensbereichs)

Blutabnahme	A	B	C	D	
Patient 1	18,33	33,11	30,28	35,09	mg/dl
Patient 2	24,96	17,73	24,71	30,86	mg/dl
Patient 3	16,15	15,47	15,79	16,23	mg/dl
Patient 4	7,17	9,3	11,6	12,6	mg/dl
Patient 5	16,2	15,15	16,5	17,5	mg/dl
Patient 6	11,6	11,33	11,28	16,0	mg/dl
Patient 7	15,4	19,5	16,8	13,5	mg/dl
Patient 8	19,42	19,3	21,13	20,9	mg/dl
Patient 9	13,41	11,96	13,0	14,03	mg/dl
Patient 10	15,18	14,24	15,07	13,62	mg/dl
Patient 11	8,0	8,79	10,48	11,28	mg/dl
Patient 12	17,86	26,22	21,59	20,9	mg/dl
Patient 13	15,5	18,7	9,9	10,7	mg/dl
Patient 14	15,4	4,25	6,1	9,6	mg/dl
Patient 15	3,9	12,4	14,4	3,5	mg/dl

4.3.5.

Das Untersuchungsprinzip für den Faktor C 4 ist das gleiche wie schon unter C 1q beschrieben wurde. Die geometrische Verdünnungsreihe für die Referenzkurve bestand aus sechs Standardverdünnungen 1:2,5 - 1:80. Die Patientenseren wurden 1:21 verdünnt. Als Kontrollserum wurde das LN-Proteinserum der Firma Behring AG, Marburg verwendet.



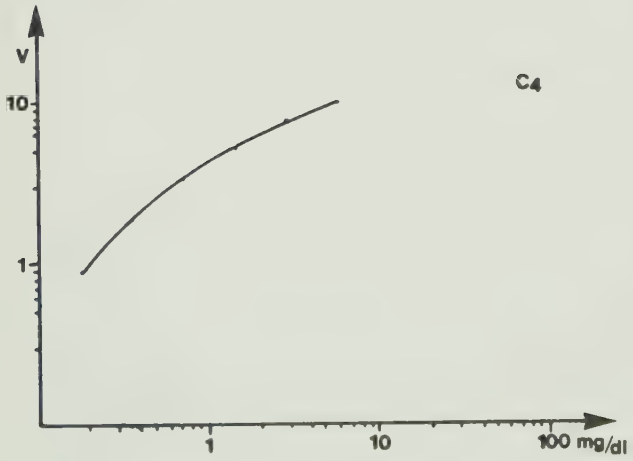
Protokoll der Messung für C 4 (Referenzkurve)

Normbereich 20 - 50 mg/dl

Vertrauensbereich für das Kontrollserum 15,3 - 20,7 mg/dl

Küvetten-Nr.	Verdünnung	Konzentration	Meßwert nach 1 Stunde
1	1:2,5	5,84 mg/dl	10,20 V
2	1:5	2,92 mg/dl	7,65 V
3	1:10	1,46 mg/dl	5,25 V
4	1:20	0,73 mg/dl	3,34 V
5	1:40	0,365 mg/dl	1,89 V
6	1:80	0,1825 mg/dl	0,90 V

Referenzkurve für C 4



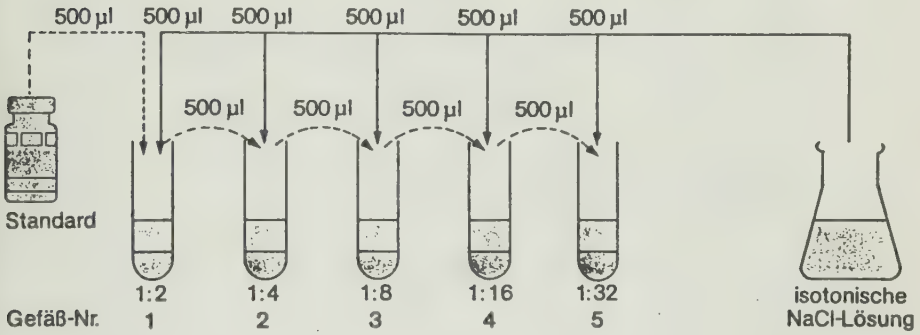
Protokoll der Messung des Komplementfaktors C 4 (Patientenseren)

(Alle Werte sind gemittelte Doppelbestimmungen innerhalb eines Vertrauensbereiches)

Blutabnahme	A	B	C	D	
Patient 1	17,01	17,35	30,28	20,84	mg/dl
Patient 2	28,31	22,62	21,91	28,85	mg/dl
Patient 3	10,01	5,01	3,83	4,05	mg/dl
Patient 4	21,68	18,13	19,57	21,45	mg/dl
Patient 5	15,75	3,9	3,9	8,82	mg/dl
Patient 6	17,95	17,62	16,78	24,32	mg/dl
Patient 7	18,6	20,8	20,36	20,35	mg/dl
Patient 8	16,91	19,3	16,29	17,21	mg/dl
Patient 9	14,51	9,9	14,6	14,1	mg/dl
Patient 10	13,19	11,64	13,62	12,9	mg/dl
Patient 11	13,87	14,27	13,71	13,66	mg/dl
Patient 12	17,5	36,25	34,95	33,43	mg/dl
Patient 13	16,8	16,16	14,48	19,5	mg/dl
Patient 14	14,0	6,2	3,8	12,3	mg/dl
Patient 15	10,1	14,1	15,41	7,3	mg/dl

4.3.6.

Das Untersuchungsprinzip für C 3-activator ist das gleiche wie schon unter C 1 q beschrieben wurde. Die geometrische Verdünnungsreihe für die Referenzkurve bestand aus fünf Standardverdünnungen 1 : 2 - 1 : 32. Die Patientenseren wurden 1 : 11 verdünnt. Als Kontrolle wurde das Kontrollplasma (Human) für Partigen der Firma Behring, Marburg, verwendet.



Protokoll der Messung für C 3 activator (Referenzkurve)

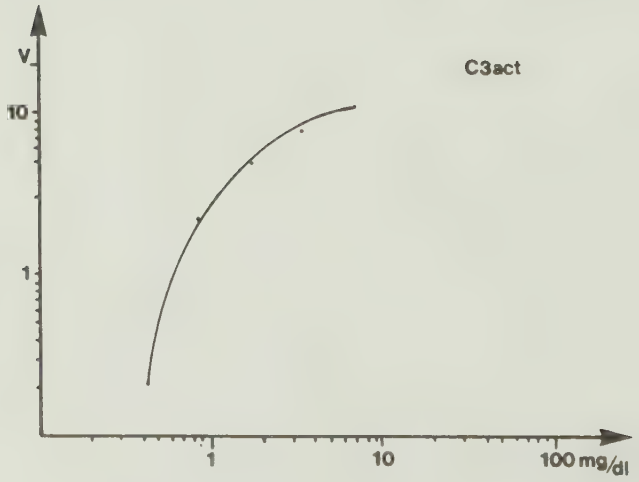
Normbereich 5 - 10 mg/dl

Vertrauensbereich für das Kontrollserum

11,5 - 15,5 mg/dl

Küvetten-Nr.	Verdünnung	Konzentration	Meßwert nach 1 Stunde
1	1:2	7,0 mg/dl	10,78 V
2	1:4	3,5 mg/dl	7,79 V
3	1:8	1,75 mg/dl	4,68 V
4	1:16	0,875 mg/dl	2,13 V
5	1:32	0,4375 mg/dl	0,20 V

Referenzkurve für C 3 activator



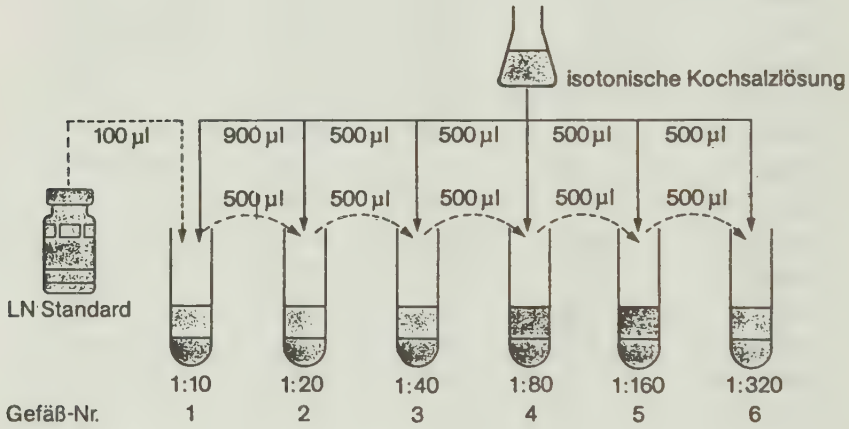
Protokoll der Messung für C 3 activator (Patientenseren)

(Alle Werte sind gemittelte Doppelbestimmungen innerhalb eines Vertrauensbereiches).

Blutabnahme	A	B	C	D	
Patient 1	28,44	23,67	24,03	25,9	mg/dl
Patient 2	21,9	21,61	21,97	23,47	mg/dl
Patient 3	7,8	6,73	6,2	7,1	mg/dl
Patient 4	23,34	22,81	22,73	14,97	mg/dl
Patient 5	17,4	13,82	15,05	9,87	mg/dl
Patient 6	15,4	19,58	18,99	24,4	mg/dl
Patient 7	5,44	6,45	6,65	7,44	mg/dl
Patient 8	28,64	29,07	28,61	30,82	mg/dl
Patient 9	9,25	7,1	5,76	6,27	mg/dl
Patient 10	8,6	8,4	7,95	10,8	mg/dl
Patient 11	19,8	19,31	22,6	23,46	mg/dl
Patient 12	19,0	18,0	18,8	19,5	mg/dl
Patient 13	23,8	32,2	22,1	21,8	mg/dl
Patient 14	9,4	11,5	11,7	12,0	mg/dl
Patient 15	11,4	10,5	12,7	13,3	mg/dl

4.3.7.

Das Untersuchungsprinzip für den Faktor C 3c ist das gleiche wie schon unter C 1q beschrieben wurde. Die geometrische Verdünnungsreihe für die Referenzkurve bestand aus sechs Standardverdünnungen 1 : 10 - 1 : 320. Die Patientenseren wurden 1 : 101 verdünnt. Als Kontrollserum wurde LN-Protein-Kontrollserum der Firma Behring AG, Marburg, verwendet.



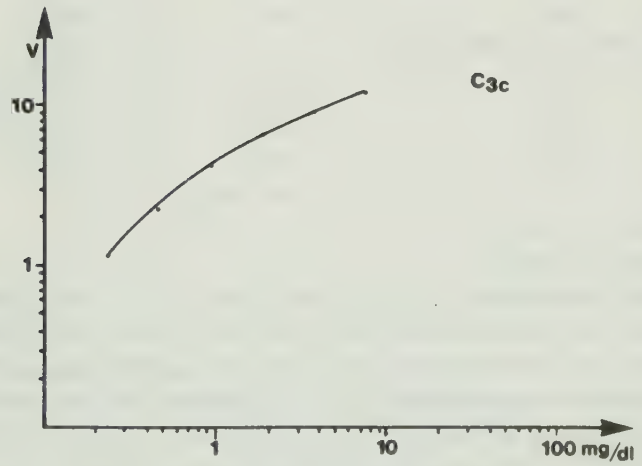
Protokoll der Messung für C 3c (Referenzkurve).

Normbereich 55 - 120 mg/dl

Vertrauensbereich für das Kontrollserum 64,5 - 86,5 mg/dl

Küvetten-Nr.	Verdünnung	Konzentration	Meßwert nach 1 Stunde
1	1:10	7,5 mg/dl	12,07 V
2	1:20	3,75 mg/dl	9,20 V
3	1:40	1,875 mg/dl	6,67 V
4	1:80	0,9375 mg/dl	4,16 V
5	1:160	0,4688 mg/dl	2,32 V
6	1:320	0,2344 mg/dl	1,19 V

Referenzkurve für C 3c



Protokoll der Messung für C 3c (Patientenseren)

(Alle Werte sind gemittelte Doppelbestimmungen innerhalb eines Vertrauensbereichs)

Blutabnahme	A	B	C	D	
Patient 1	51,68	71,13	60,84	79,72	mg/dl
Patient 2	87,4	79,46	95,26	95,97	mg/dl
Patient 3	31,41	25,11	27,62	23,67	mg/dl
Patient 4	127,3	119,5	138,4	154,5	mg/dl
Patient 5	65,55	28,46	33,25	59,7	mg/dl
Patient 6	89,07	74,9	82,1	92,1	mg/dl
Patient 7	78,2	83,9	80,6	63,6	mg/dl
Patient 8	82,0	74,6	77,0	78,5	mg/dl
Patient 9	76,0	73,6	65,6	62,0	mg/dl
Patient 10	64,0	62,9	79,4	79,6	mg/dl
Patient 11	68,1	69,1	91,5	81,3	mg/dl
Patient 12	102,5	124,0	104,0	125,0	mg/dl
Patient 13	137,4	116,7	74,5	140,0	mg/dl
Patient 14	47,1	39,4	26,0	47,0	mg/dl
Patient 15	42,4	35,2	38,6	60,2	mg/dl

4.4 Statische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden von der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt. Berechnet wurde für das Kollektiv die Mittelwerte ($\overline{X}$) und die Standardabweichur (s) der verschiedenen Serumparameter zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten. Zur Ermittlung der Signifikanz für die zeitlichen Verläufe der Serumparameter wurde die Profilanalyse nach Morrison verwendet. Hierbei wird ermittelt, mit welcher Wahrscheinlichkeit (p) die Null-Hypothese (Serumwerte des Kollektivs unverändert über die Zeit) zu verwerfen ist. Signifikante Veränderunge im Verlauf liegen vor, wenn p kleiner 0,05 ist.

5. Ergebnisse und Diskussion

Um die Frage der Studie zu beantworten, ob unter klinischen Bedingungen der allgemeine Einsatz von Fettemulsionen mit dem Komplementsystem interferiert, wurden die Parameter C 1q, C 4, C 3 activator und C 3b festgelegt.

Die Komplementuntereinheiten C 1q und der Komplementfaktor C 4 sind als Repräsentanten für die klassische Komplementreaktion ausgewählt worden. C 3 activator vertritt den alternativen Weg der Komplementaktivierung und schließlich steht C 3c als Vertreter des in jedem Fall aktivierten Komplementfaktor C 3 (s. Kapitel 2.4.).

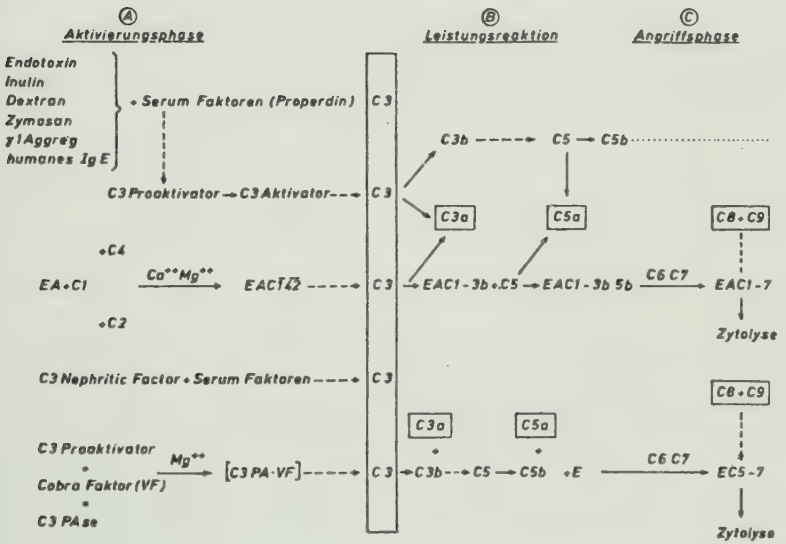


Abb. 4 Verschiedene Möglichkeiten der C 3-Aktivierung (nach U. Hadding)

Um Schlüsse aus den durch die Diagnose bedingten eventuellen Zusammenhänge ziehen zu können, wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe	wichtigste Diagnose	Patientennummer
S	SHT	4, 6, 9, 12, 13, 14
G	Gehirn-OP	7, 8, 11
P	Polytrauma	1, 5, 10, 15
A	andere	2, 3

Tab. 7 Gruppeneinteilung

5.1 Clq

C lq ist eine Untereinheit von C 1. Sie ist identisch mit einem schon von Müller-Eberhardt und Kunkel 1961 isolierten und als 11 S-Protein bezeichneten Serum-Eiweiß. Dieses Protein ist hitzelabil und besitzt als stark basisches Eiweiß die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit eines Gamma-Globulins. Zum Nachweis des C iq bedient man sich dessen Immunogenität. Mittels Antiseren gegen C lq läßt sich dessen Funktion blockieren und auf diese Weise die Notwendigkeit des Moleküls bei der Immunhaemolyse nachweisen (MORSE und CHRISTIAN 1964).

Ergebnisse der statistischen Auswertung

Tabellarische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

	A	B	C	D	
Mittelwerte	14,56	15,83	15,91	16,42	mg/dl
Standardab-weichungen	5,25	7,17	6,31	8,05	mg/dl

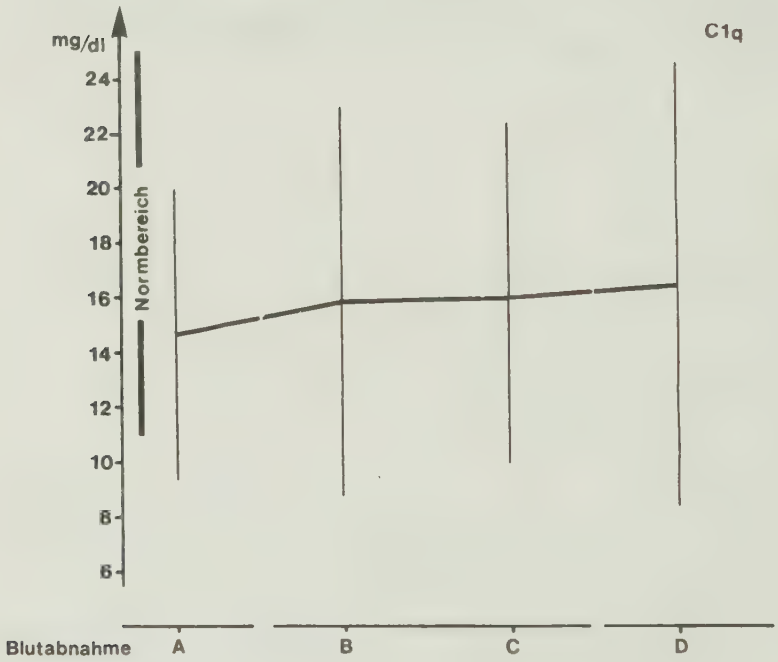


Abb. 5 Serumwerte des Komplementfaktors C 1q vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen ($\bar{X} \pm S$) bei 15 Patienten. Die Zeitachse ist nicht analog zum Zeitverlauf. Innerhalb des Meßzeitraumes konnte keine signifikante Änderung der Serumwerte festgestellt werden ($p = 0{,}677$).

Aufgrund der Ergebnisse der statistischen Auswertungen stellte sich die Frage, inwiefern die Komplementfaktoren generell keinen Einfluß zeigten oder ob patientenspezifisch die divergierenden Änderungsrichtungen sich in der statistischen Gesamtheit kompensieren?
Deshalb erschien eine differenziertere Betrachtung innerhalb von Patientengruppen und Einzelfallbetrachtungen angezeigt.
Vorab wurde eine allgemeine Betrachtung der eventuell auftretenden Änderungstendenzen innerhalb der Gruppen bzw. bei einzelnen Patienten vorgenommen.

Tabelle 8 für C 1q

		Zeiträume AB	BC	CD
Gruppe S	1	+	+	+
	2	-	-	+
	3	-	+	+
	4	+	-	-
	5	+	-	-
	6	-	+	+
Gruppe G	1	+	-	-
	2	-	+	-
	3	+	+	+
Gruppe P	1	+	-	+
	2	-	+	+
	3	-	+	-
	4	+	+	-
Gruppe A	1	-	+	+
	2	-	+	+
	steigend	7	10	10
	fallend	8	5	5

Tabelle 8 zeigt die Änderungsrichtungen (+ = steigend; - = fallend) für die vorgefundenen Mengen der Serumswerte des Komplementfaktors C 1q von Meßpunkt zu Meßpunkt.

Die tatsächlichen Abweichungen hinsichtlich Betrag- und Änderungsrichtung werden aus Abb. 6 ersichtlich.

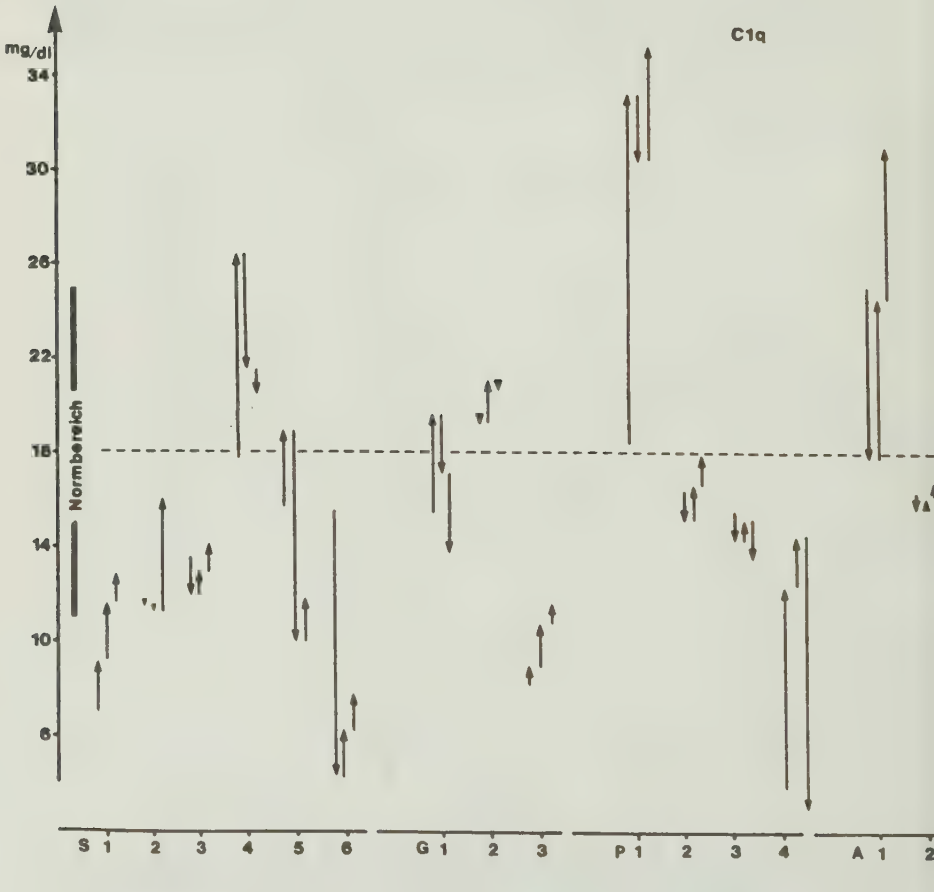


Abb. 6

Um die Änderungswerte und Richtungen des einzelnen Patienten gegenüber des Gesamtkollektivs vergleichen zu können, wurden alle Leerwerte = 100 % gesetzt, somit wurde eine relative Betrachtung ermöglicht.

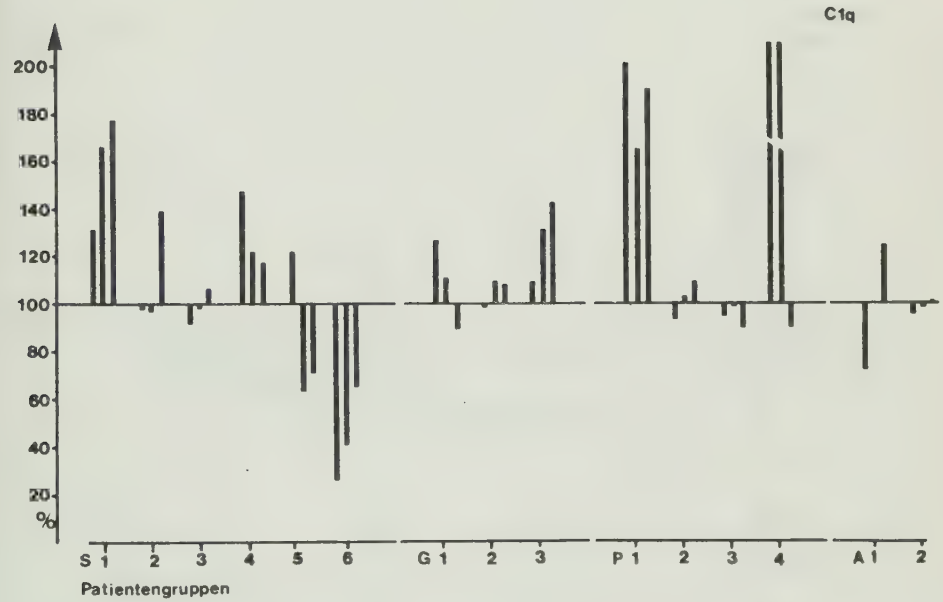


Abb. 7 Relativbetrachtung

5.2. C 4

Humanes C 4 wurde von Müller-Eberhardt und Biro 1963 gereinigt. Die Analyse der Aminosäuren zeigte keine Besonderheiten (MÜLLER-EBERHARDT 1968). Es wurde ein Antiserum gegen C 4 gewonnen, das die immunoelektrophoretische Identifizierung von C 4 auch im Serum ermöglichte.

Ergebnisse der statistischen Auswertung

Tabellarische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

	A	B	C	D	
Mittelwerte	16,41	15,38	15,58	17,27	mg/dl
Standardabweichungen	4,52	8,05	8,01	8,03	mg/dl

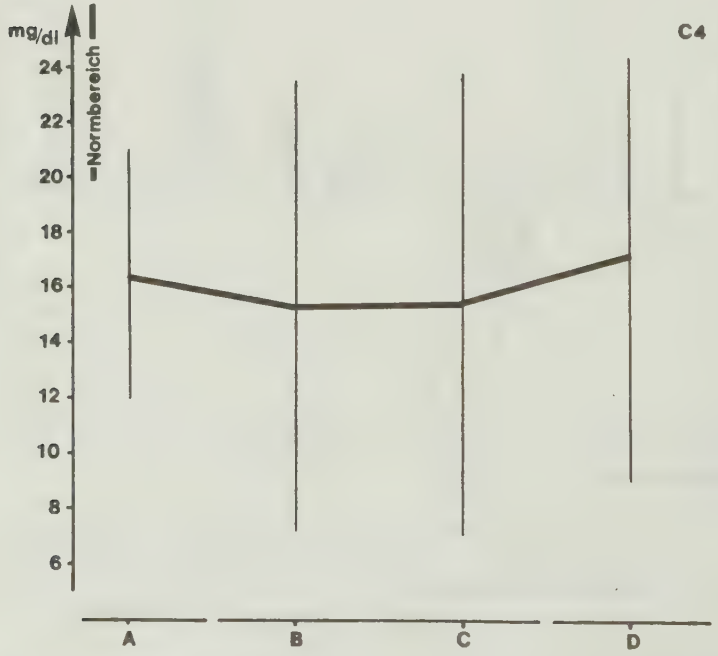


Abb. 8 Serumwerte des Komplementfaktors C 4 vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen (X+S) bei 15 Patienten. Die Zeitachse ist nicht analog zum Zeitverlauf. Innerhalb des Meßzeitraumes konnte keine signifikante Änderung der Serumwerte festgestellt werden (P = 0,325).

Tabelle 9 für C 4

Patienten (in Gruppen)		Zeiträume AB	BC	CD
Gruppe S	1	-	+	+
	2	-	+	+
	3	-	+	-
	4	+	-	-
	5	-	-	+
	6	-	-	+
Gruppe G	1	+	-	-
	2	-	-	+
	3	+	-	-
Gruppe P	1	+	+	+
	2	-	+	+
	3	-	+	-
	4	+	+	-
Gruppe A	1	-	-	+
	2	-	-	+
	steigend	5	7	9
	fallend	10	8	6

Tabelle 9 zeigt die Änderungsrichtungen (+ = steigend; - = fallend) für die vorgefundenen Mengen der Serumwerte des Komplementfaktors C 4 vom Meßpunkt zu Meßpunkt.

Die tatsächlichen Abweichungen hinsichtlich Betrag- und Änderungsrichtungen werden aus Abb. 9 ersichtlich.

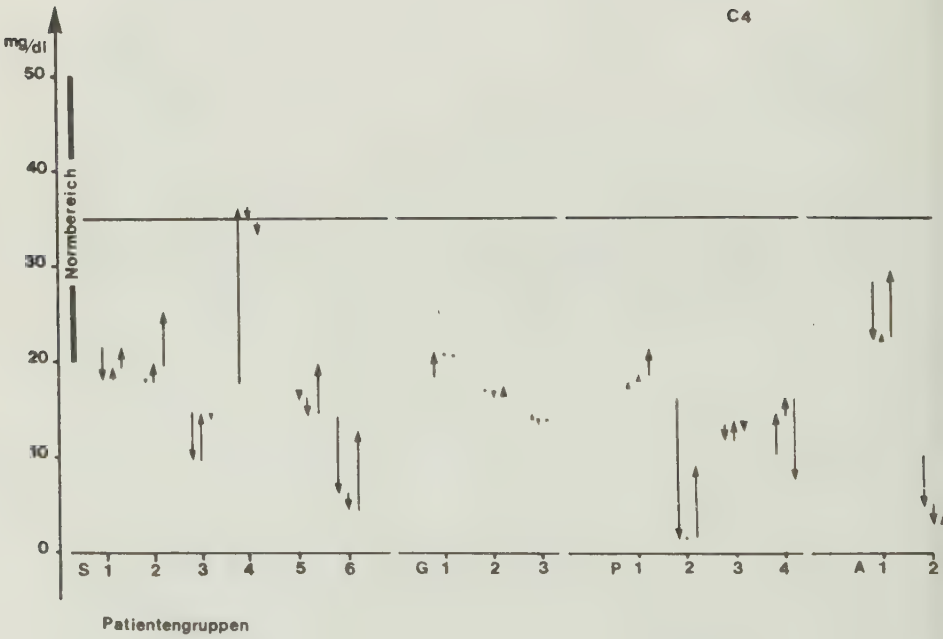


Abb. 9

Um die Änderungswerte und Richtungen des einzelnen Patienten gegenüber des Gesamtkollektivs vergleichen zu können, wurden alle Leerwerte = 100 % gesetzt, somit wurde eine relative Betrachtung ermöglicht.

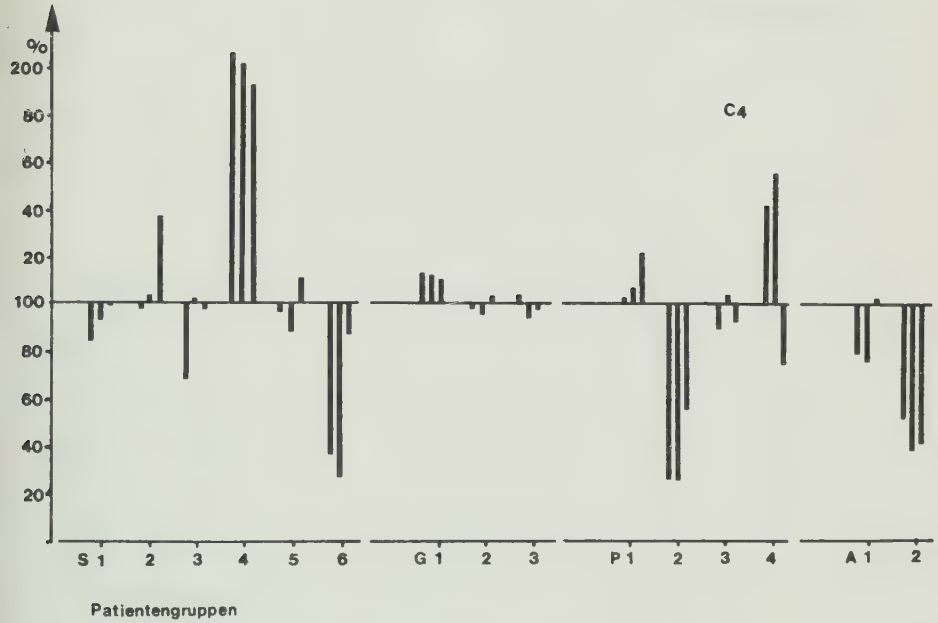


Abb. 10 Relativbetrachtung

5.3. C 3 activator

Im Serum von Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen wurde ein Protein entdeckt, das C 3 aktivieren kann, selbst aber keine C-Komponente darstellt. Dieses Protein ist in seiner nativen Form inert und wird daher als C 3 proactivator bezeichnet (GÖTZE und MÜLLER-EBERHARDT 1971). Sehr verschiedene Substanzen wie z.B. Zymosan, Inulin und Cobratoxin sind in der Lage, den C 3 proactivator teils durch Vermittlung weiterer Serumfaktoren teils direkt in seine gegenüber C 3 aktive Form zu überführen (s. Abb. 4). Der C 3 activator wirkt dann auf C 3 analog zum C 42-Enzym ein, d.h., es entstehen sowohl biologisch wirksames C 3a als auch haemolytisch aktives C 3b, das die C-Reaktionen bis C 9 in Gang zu setzen vermag (BITTER-SUERMANN 1972).

Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Tabellarische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

	A	B	C	D	
Mittelwerte	16,73	16,72	16,39	16,74	md/gl
Standardab-weichungen	7,72	8,28	7,48	7,90	mg/dl

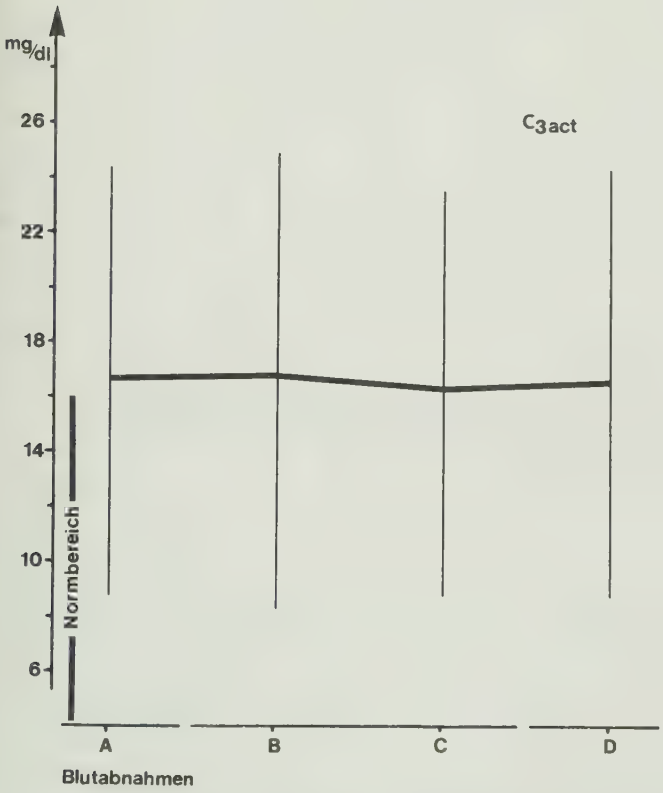


Abb. 11 Serumwerte des Faktors C 3 activator vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen ($\bar{X} \pm S$) bei 15 Patienten. Die Zeitachse ist nicht analog zum Zeitverlauf. Innerhalb des Meßzeitraumes konnte keine signifikante Änderung der Serumwerte festgestellt werden (P = 0,885).

Tabelle 10 für C 3 activator

Patienten (in Gruppen)		Zeiträume		
		$\overline{AB}$	$\overline{BC}$	$\overline{CD}$
Gruppe S	1	-	-	-
	2	+	-	+
	3	-	-	+
	4	-	-	+
	5	+	-	-
	6	+	+	+
Gruppe G	1	+	+	+
	2	+	-	+
	3	-	+	+
Gruppe P	1	-	+	+
	2	-	+	-
	3	-	-	+
	4	-	+	+
Gruppe A	1	-	+	+
	2	-	-	+
	steigend	5	8	12
	fallend	10	7	3

Tab. 10 zeigt die Änderungsrichtungen (+ = steigend; - = fallend) für die vorgefundenen Mengen der Serumwerte des Faktors C 3 activator von Meßpunkt zu Meßpunkt.

Die tatsächlichen Abweichungen hinsichtlich Betrag- und Änderungsrichtung werden aus Abbildung 12 ersichtlich.

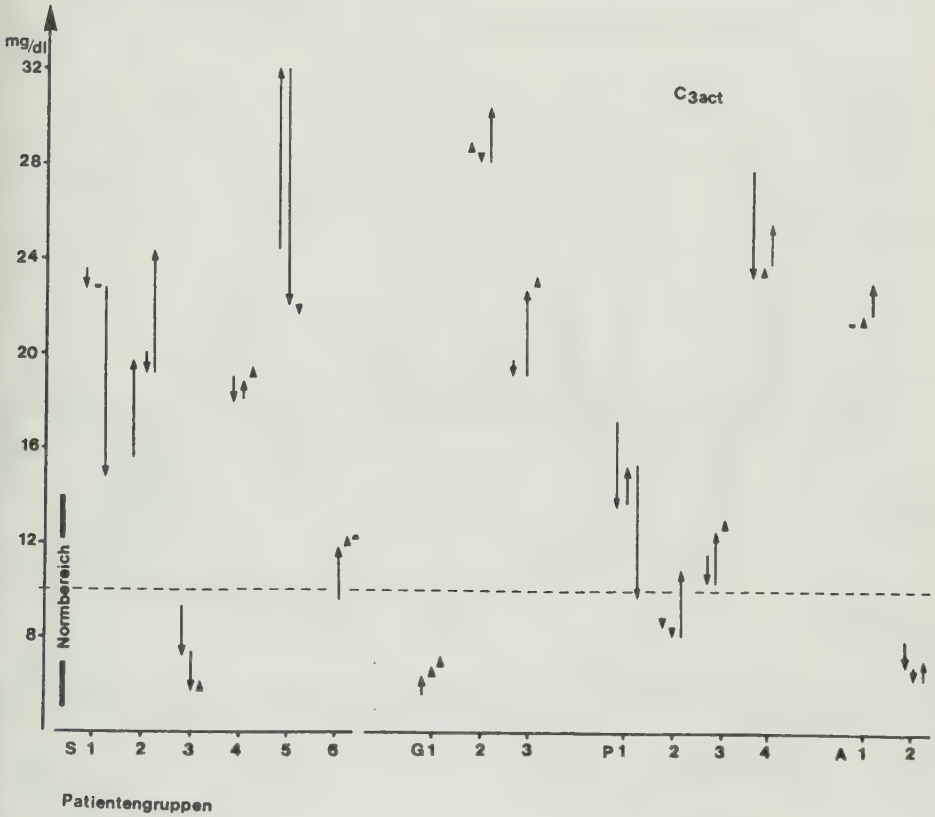


Abb. 12

Um die Änderungswerte des einzelnen Patienten gegenüber des Gesamtkollektivs vergleichen zu können, wurden alle Leerwerte = 100 % gesetzt, somit wurde eine relative Betrachtung ermöglicht.

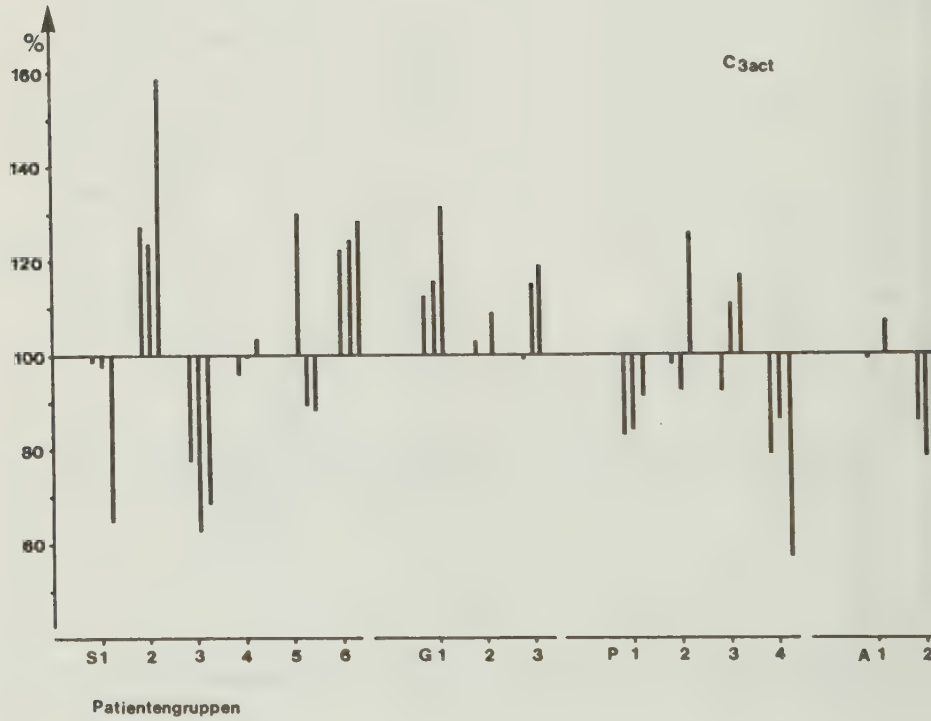


Abb. 13 Relativbetrachtung

5.4. C 3c

Bei C 3c handelt es sich um ein Konversionsprodukt von C 3b (SPITZER, STRITZEL, PAULING, DAVIS und WEST, 1971), welche selber bei der Spaltung von C 3 in C 3a und C 3b entsteht.

Ergebnis der statistischen Auswertung

Tabellarische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen

	A	B	C	D	
Mittelwerte	76,66	71,86	71,64	82,92	mg/dl
Standardab-weichungen	29,65	31,37	31,03	35,05	mg/dl

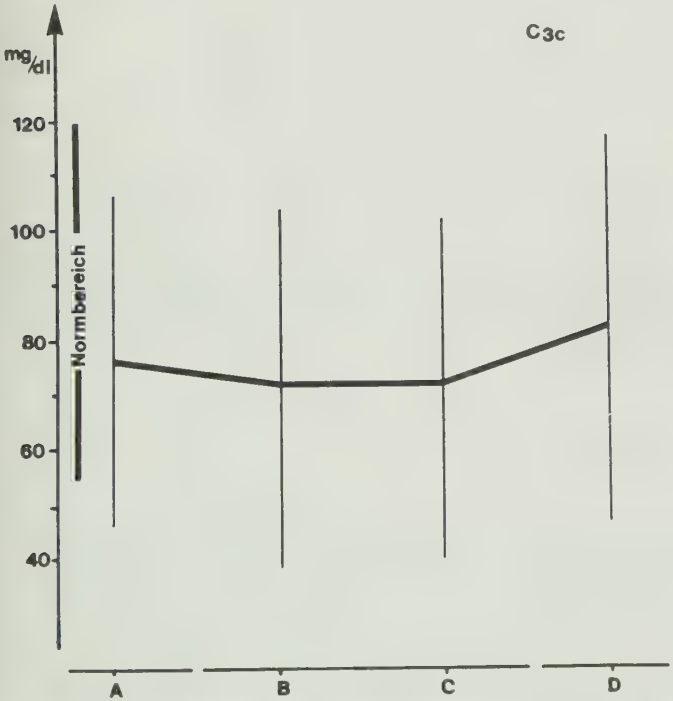


Abb. 14 Serumwerte des Komplementfaktors C 3c vor und nach Fettinfusion. Darstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen ($\bar{X} \pm S$) bei 15 Patienten. Die Zeitachse ist nicht analog zum Zeitverlauf. Innerhalb des Meßzeitraumes konnte keine signifikante Änderung der Serumwerte festgestellt werden (P = 0,114).

Tabelle 11 für C 3c

Patienten (in Gruppen		Zeiträume		
		$\overline{AB}$	$\overline{BC}$	$\overline{CD}$
Gruppe S	1	-	+	+
	2	-	+	+
	3	-	-	-
	4	+	-	+
	5	-	-	+
	6	-	-	+
Gruppe G	1	+	-	-
	2	-	+	+
	3	+	+	-
Gruppe P	1	+	-	+
	2	-	+	+
	3	-	+	+
	4	-	+	+
Gruppe A	1	-	+	+
	2	-	+	-
	steigend	4	9	11
	sinkend	11	6	4

Tab. 11 zeigt die Änderungsrichtungen (+ = steigend; - = fallend für die vorgefundenen Mengen der Serumwerte des Komplementfaktors C 3c von Meßpunkt zu Meßpunkt.

Die tatsächlichen Abweichungen hinsichtlich Betrag- und Änderungsrichtungen werden aus Abb. 15 ersichtlich.

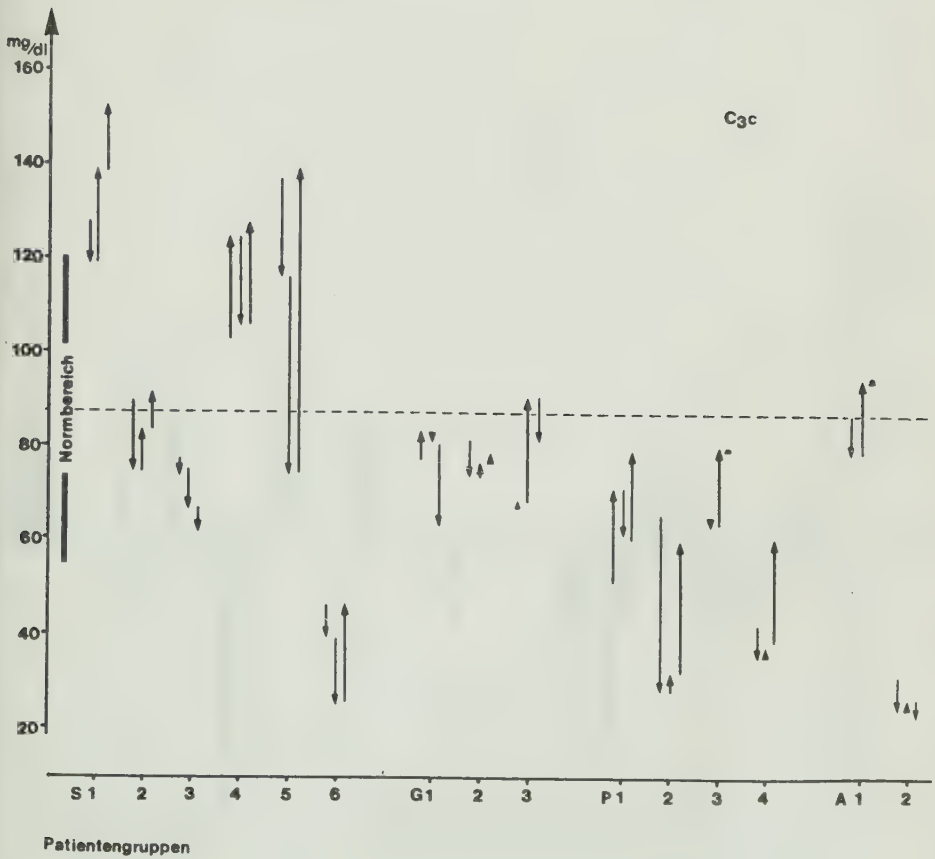


Abb. 15

Um die Änderungswerte des einzelnen Patienten gegenüber des Gesamtkollektivs vergleichen zu können, wurden alle Leerwerte = 100 % gesetzt, somit wurde eine relative Betrachtung ermöglicht.

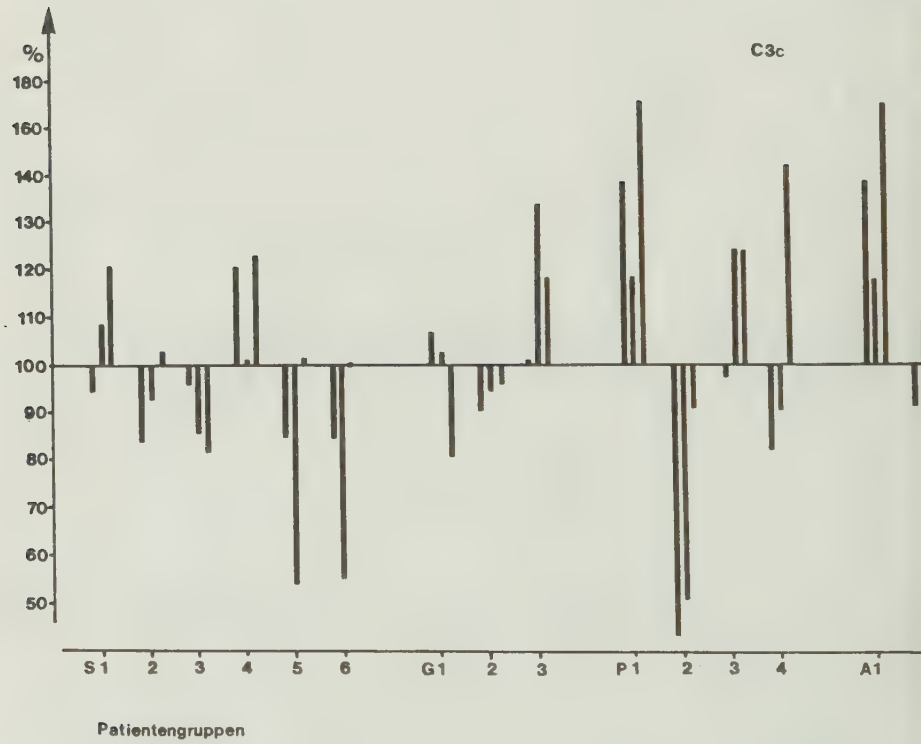


Abb. 16 Relativbetrachtung

5.5 Gesamtschau

In einer abschließenden Gesamtschau werden die Anfang- und Endwerte der Meßreihe für die verschiedenen Parameter bei einzelnen Patienten im Hinblick auf jeweilig bestehende Normalwerte, in Relation zueinander gebracht. Diese Normalwerte sind Mittel aus für den gesunden Erwachsenen geltenden Normbereiche und wurden für die Gesamtschau = 100 % gesetzt.

Normbereiche:

C Iq	1 - 25 mg/dl
C 4	20 - 50 mg/dl
C 3 act.	5 - 10 mg/dl
C 3c	55 - 120 mg/dl

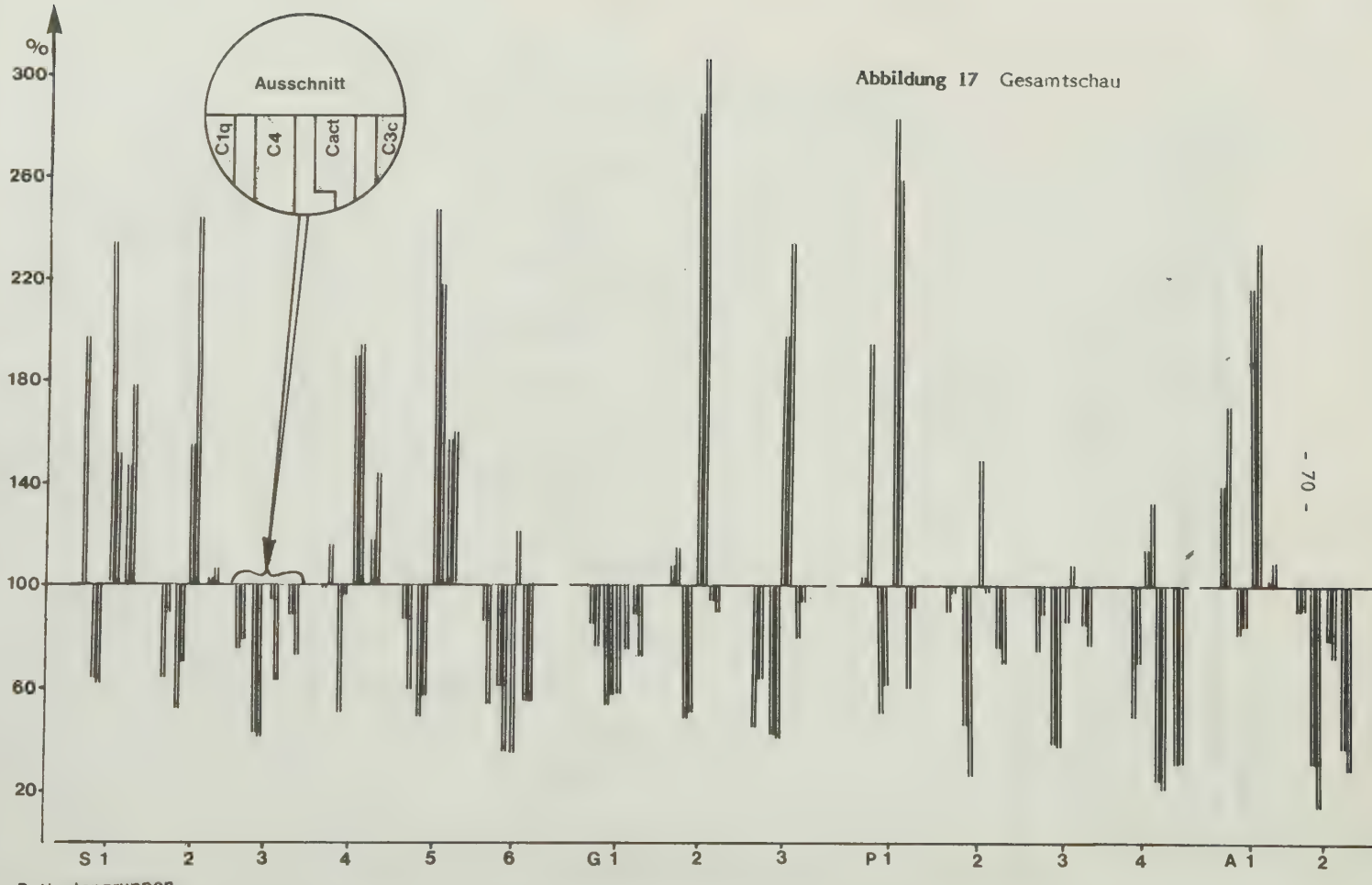


Abbildung 17 Gesamtschau

Abb. 17 Einzelne Parameter s. Ausschnitt

Aus der Gesamtschau wurde folgende Tabelle entwickelt

(wobei gilt:

Endwert > Ausgangswert = +
Endwert = Ausgangswert = ≠
Endwert < Ausgangswert = -)

Parameter	Gruppe S	Gruppe G	Gruppe P	Gruppe A	Auswertung
	1 2 3 4 5 6	1 2 3	1 2 3 4	1 2	+ - =
C Iq	+ + + + - -	- + +	+ + + -	+ =	9 5 1
C 4	- + - + + -	+ + -	+ - - =	+ -	7 7 1
C 3 activator	- + - + - +	+ + +	- - + +	+ -	9 6 0
C 3c	+ + - + + =	- - +	+ - + +	+ -	9 5 1
	+ - =	+ - =	+ - =	+ - =	
	14 9 1	8 4 0	8 7 1	4 3 1	34 23 3
	58 38 4 % % %	67 22 % %	50 44 6 % % %	38 12 12 % % %	57 38 5 % % %

Tab. 12 Gesamtschau

Wie aus Tabelle 10 und Abb. 17 ersichtlich wird, lag der Endwert

bei 57 % über dem Ausgangswert
bei 38 % unter dem Ausgangswert
bei 5 % gleich dem Ausgangswert

Betrachtet man die relativen Änderungen aller vier untersuchten Parameter insgesamt, ergeben sich folgende weitere Gesichtspunkte:
Innerhalb der Zeitpunkte A und B, also während der Infusion der Fettemulsion, erfolgt bei 65 % der Fälle, ein Absinken der Komplementfaktoren im Serum. Hinsichtlich des weiteren Verlaufs zwischen B und C ist eine eher gegensätzliche Entwicklung zu beobachten, indem 43 % absinken und 57 % ansteigen. Zwischen C und D schließlich überwiegt wieder ein tendenzieller Anstieg (70 %) der Werte. (S. dazu die Tabellen 8, 9, 10, 11).

Wenn man sich nochmals auszugsweise die Aussage von A. Wretlind (1972) ins Gedächtnis ruft, in der es heißt: "... das RES wird teilweise blockiert, die Antikörperproduktion signifikant reduziert ..." Und auch die Untersuchungen von G.B. Kolski und R.C. Strunk (1981) heranzieht, die nachweisen konnten, daß die Gabe einer Sojabohnenölemulsion in vitro auf Humanzellen des mononukleären phagozytierenden System, die als Hauptsyntheseorte für Komplementfaktoren gelten (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W. 1984), eine signifikante reversible Senkung der Syntheseleistung für C 2 bewirkten, liegt folgende Überlegung nahe: Da eine enge Verbindung zwischen RES und Komplementsystem besteht (STURM, A. und VOIGTMANN, R., 1984), wird durch die Fettapplikation nicht nur das RES teilweise blockiert, sondern auch die Hauptsyntheseorte für Komplementfaktoren. Die Komplementproteine haben unter den Plasmaeiweißen die kürzeste Halbwertzeit (ca. 2 % werden pro Stunde ausgetauscht) (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W., 1984). So erklärt sich auch, daß schon zwei Stunden nach Infusionsende 57 % und nach 24 Stunden 70 % der Werte eine ansteigende Tendenz zeigen, nachdem 65 % während der Infusion absanken.

Unabhängig davon konnten Änderungsmuster wie folgt herausgearbeitet werden:

Tabelle Änderungsmuster

Änderungsmuster	Gruppen				Gesamtzahl	relativer Anteil
	S	G	P	A		
- + +	7	3	6	4	20	33 %
- - +	6	2	0	3	11	18,3 %
+ - -	3	4	0	0	7	12 %
- + -	1	1	3	1	6	10 %
+ + +	2	2	1	0	5	8,3 %

Tab. 13 Änderungsmuster

Ansteigend = +

Abfallend = -

Bei näherer Betrachtung der Tab. 11 zeigt sich insbesondere, daß von den acht Möglichkeiten das Änderungsmuster (- + +), also ein Abfallen der Komplementkonzentration zwischen der Blutabnahme A und B und ein Ansteigen der Konzentration während B und C sowie innerhalb von C und D, bei 33 % der untersuchten Patientenkonzentrationen für die vier Parameter zu finden ist. Die Verteilung der Muster innerhalb der Patientengruppen erscheint nicht auffällig, so daß sich hier keine spezifischen Aussage über diagnoseabhängige Zusammenhänge machen läßt.

57 % der Endwerte der untersuchten Komplementfaktoren lagen über den Ausgangswerten. (S. Tab. 10 Gesamtschau). Dies deutet darauf hin, daß der Aufbau körpereigener Proteine aus Aminosäuren funktioniert und selbige nicht für die Glukoseogenese "verschwendet" wird (BÄSSLER, K.H., 1977; KILLION, J. und SEELING; W., 1977; GÜNTHER; B., 1982; GRÜNERT, A., 1983).
Dies bestätigen auch Untersuchungen von Th. Shirop (1981), der Traumatisierte total enteral ernährte, wobei ca. 35 % des angenommenen Kalorienbedarfs als Fettemulsion zugeführt wurde. Unter anderem stellte er fest, daß die Komplementfraktionen C 3c und C 4 in unmittelbaren postoperativen und posttraumatischen Verlauf im unteren Normbereich bzw. gering darunter waren. Im weiteren wurde ein gleichbleibender, z.T. leicht ansteigender Konzentrationsverlauf beobachtet.

Als Beweis für eine echte Proteinneubildung sahen V. Zumtobel und B. Inthom (1979) den kontinuierlichen Anstieg von C 3c und C 4 -Komplement von subnormalen Ausgangswerten in den Normalbereich. Dies war das Ergebnis einer Untersuchung bei Patienten mit erheblich reduziertem Ernährungszustand, die total parenteral ernährt wurden, wobei ein Drittel der Energiezufuhr aus Fettkalorien bestand.

Die genannten Ergebnisse und Untersuchungen bestätigen im übrigen die Überlegung von F.W. Gierhake (1980), wonach die totale parenterale Ernährung nicht nur den Abfall der für die Infektionsabwehr wichtigen Immunglobuline verhindert oder vermindert, sondern auch den Organismus in die Lage versetzt, die Synthese anderer z.T. noch wesentlich kurzlebigeren Substanzen wie z.B. die Komplementfaktoren aufrecht zu erhalten. Diese Gedanken werden auch gestützt durch die tierexperimentellen Untersuchungen von Saba (1968), die einen starken Abfall der Komplementaktivität schon nach 24 stündiger Nahrungskarenz trotz uneingeschränkter Flüssigkeitszufuhr gezeigt haben.

Folglich kann der durch therapeutische Maßnahmen (Tracheotomie, künstliche Beatmung, Cava-Katheter, Blasenkatheter) wesentlich höherer Infektionsgefährdung ausgesetzte traumatisierte Patient in der Intensivtherapie eher in die Lage versetzt werden, diese Gefährdung durch körpereigene Abwehr zu meistern.

Bei der Deutung der Ergebnisse der Komplementbestimmung wird auch in der Literatur auf das Problem hingewiesen, das sich stellt, wenn die beim Patienten bestimmten Werte nicht weit unterhalb der Normalverteilung liegen, wie das z.B. bei angeborenen Komplementdefekten oder bei einem stürmischen Komplementverbrauch zu beobachten ist, sondern in allen Fällen, in denen sozusagen die "Verbrauchsrate" aufgrund von Krankheitsprozessen nur etwas höher ist als die normale Syntheserate.
Hier kann für den Einzelfall oftmals nicht entschieden werden, ob es sich um einen pathologischen oder angeborenen niederen Wert handelt. Auch im Vergleich des Normalkollektivs mit dem Patientenkollektiv läßt sich nicht eindeutig feststellen, ob diese Abweichung auf einen erhöhten Verbrauch oder eine verminderte Syntheseleistung zurückzuführen ist (OPFERKUCH; W., CULLMANN, W., 1984).

Eine wichtige Ausnahme bilden die akuten Entziündungen besonders infolge von Infektionskrankheiten, bei denen eine temporäre Erhöhung des Gesamtkomplements beobachtet werden kann (Wellek, B., OPFERKUCH, W., 1973). Selbst bei stürmisch verlaufenden Immunreaktionen erreicht der Verbrauch an C-Aktivität nur selten Größenordnungen, die sich in einer signifikanten Depression des haemolytischen Gesamt-C-Titers niederschlagen (ROTHER; K., HADDING; U., TILL, G., 1974).

5.6. Schlußbetrachtung

Ein so wirksames System wie das Komplementsystem kann auch höchst unerfreuliche, pathologische Wirkungen entfalten, wenn es am falschen Ort, dauernd oder übermäßig stark aktiv wird.
Dies gilt vor allem für die als "Anaphylatoxine" bezeichneten Komplementspaltprodukte C 3a, C 4a und C 5a, für die auch eine genetische Verwandschaft in ihren Aminosäuresequenzen festgestellt wurde (JUGLI, T.E., MÜLLER-EBERHARDT; H.J., 1978; GORSKI, J.P., HUGLI T.E., MÜLLER-EBERHARDT, H.J., 1981). Die biologische Aktivität besteht in der Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und von hydrolytischen Enzymen aus Neutrophilen (OPFERKUCH, W., CULLMANN, W., 1984).

Die in der Literatur immer wieder beschriebene Frühreaktionen wie Atemnot, generalisierte Hautrötung, Hitzegefühl als Ausdruck erster Nebenwirkungen bei parenteraler Fettapplikation werden mit der Freisetzung von Histamin in Verbindung gebracht (BÄSSLER; K.H., 1977; HANSEN; W.E. und VOJACEK; I., 1981). Das Spaltprodukt C 5a bewirkt in stärkerem Maße wie C 3a und C 4a eine Kontraktion der Organe mit glatter Muskulatur (HUGLI, T.E., MÜLLER-EBERHARDT; H.J., 1978). So erklärt sich ein Teil der im Experiment beobachteten pseudoallergischen Reaktionen wie Gefäßspasmen, Bronchialspasmen und Atembeschwerden (GAMERAU, B. et al. 1982).

Es ist bekannt, daß Komplement einerseits am Vorgang der Retraktion und Lyse von Blutgerinnseln beteiligt ist, andererseits aber auch über eine Schädigung von Thrombozyten zur Blutgerinnung beitragen kann. Beispiel: Erreicht die Komplementreaktion das Stadium C 9, so lysieren die adhaerenten Thrombozyten. Dadurch wird Plättchenfaktor III und Thrombozytenlipid in Freiheit gesetzt. Beide Substanzen sind essentielle Faktoren des Blutgerinnungssystems (OPFERKUCH, W. und CULLMANN, W., 1984). Durch diese Beispiele soll gezeigt werden, daß die Wirkung des Komplementsystems in vivo nicht isoliert von anderen Plasmaproteinsystemen (Gerinnungssystem, Kininsystem) betrachtet werden darf.

Den aufgezeigten Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge kann eine zuverlässige, eingrenzbare und meßbare Beeinflussung einer parenteral verabreichten 10 %-igen Fettemulsion auf das Komplementsystem nicht nachgewiesen werden. Wohl ergaben sich bei einer über die rein statistischen Methoden hinausgehenden differenzierteren Betrachtung interpretierbare Tendenzen. Um jedoch eine zuverlässige Aussage über eine pathologische Veränderung in dieser Hinsicht treffen zu können, müßte die Gesamtheit der Plasmaproteinsysteme in die weiterführenden Überlegungen einbezogen werden.

6. Zusammenfassung

Bei 15 Patienten mit in erster Linie Polytraumen bzw. Schädelhirntraumen, die parenteral über einen zentralen Venenkatheder ernährt wurden, wurde die Auswirkung einer 10 %-igen Fettemulsion auf Parameter (C 1q, C 4, C 3 activator und C 3c) des Komplementsystems untersucht.

Den aufgezeigten Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge konnte statistisch keine signifikante Beeinflussung des applizierten Fettes auf diese Parameter festgestellt werden. Diese Aussage wurde allerdings insoweit relativiert, als bei differenzierterer Betrachtung innerhalb festgelegter Zeitabschnitte bei der Summe aller untersuchten Komplementfaktoren des Gesamtkollektivs eine Änderungstendenz erkennbar war. Schließlich konnte bei Vergleich der Ausgangswerte mit den Endwerten aller Parameter eine Erhöhung der letzteren festgestellt werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Ahnefeld, F.W.. In: Infusionstherapie II : Parenterale Ernährung. Ahnefeld F.W., Burri, C., Dick, W., Halmagyi, M.; Bd. 7 Springer, Berlin (1975).

Alper, C.A., F.S. Rosen, P.J. Lachmann, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69, 2910 (1972).

Askanazi, J.; Nordenström, J.; Rosenbaum, S.H.: Nutrition for the Patient with Respiratory Failure: Glucose vs. Fat. Anesthesiology 54; 374-377 (1981).

Assmann, G. Infusionstherapie 10: 162-170 (1983).

Bässler, K.H.. In: Infusionstherapie II Parenterale Ernährung. Ahnefeld F.W., Burri, C., Dick. W., Halmagyi, M. Bd. 7 Springer, Berlin (1975) S. 1-19.

Bässler, K.H.: Zur Zweckmäßigkeit von Fettemulsionen im Rahmen der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 3 (1976) 198.

Bässler, K.H.. Akt. Ernährung. 2 (1977) S.189-193.

Balasse, E. O.: Kinetics of Ketone Body Metabolism im Fasting Humans, Metabolism 28: 41-50 (1979).

Bark, S., Holm, J., Hakansson, J. und Wretlind, A.. In: Fettemulsionen in d. parenteralen Ernährung. Wretlind, A. Frey, R., Eyrich, K., Malowski, H. Bd. 103; Springer, Berlin (1978) S. 141-144.

Beisbarth, H.: Zur Bedeutung der Fettemulsion in der Ernährung unter Bedingungen des Postaggressionsstoffwechsels. In: G. Heberer, K. Schultis, K. Hoffmann: Postaggressionsstoffwechsel, Grundlagen, Klinik, Therapie. Schattauer, Stuttgart 1976 (S. 49).

Beisbarth, H. und Schultis, K. Infusionstherapie 3: 24-31 (1976).

Berg, G.: zit. in Beisbarth, Horatz und Rittmeyer. Die Bausteine der parenteralen Ernährung (F. Enke, Stuttgart 1973).

Berger, H.. In: Parenterale Ernährung. Hartmann, G. Berger H.; Verlat H. Huber (1972).

Berggren, E. und Keil, H.-R.: Zur Frage der Behandlung Schwerkranker mit Fettemulsionen verschiedener Lagerung und Stabilität; in Henning und Berg Fortschritte der parenteralen Ernährung. 2. Symp. Int. Soc. Par. Nutr., Hamburg 1966,p.100 (Pallas, Lochham/ München 1967).

Bitter-Suermann, D., Klin. Wochr. 50, 227-286 (1972).

Boberg, J.; Carlson, L.A. and Hallberg, D.: Application auf a nes intravenous fat tolerance test in the study of hypertriglyceridemia in man. J. Atheroseler. Res. 9: 159-169 (1969).

Brost, F. In: Infusionstherapei II Parenterale Ernährung. Ahnefeld F.W., Burri, C., Dick, W., Halmagyi. M., Bd. 7, Springer, Berlin (1975) S. 169-174.

Burr, G.O., Burr, M.M.: A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. J. Biol. Chem. 82, 345 (1929).

Collins, F.D., Sinclair, A.J., Royle, J.P., Coats, D.A., Maynard, A.T., Leonard, R.F.: Plasma lipids in human linoleic acid deficiency. Nutr. Metab. 13, 150 (1971).

Daha, M.R., D. T. Fearon, K.F. Austen, J. Immunol. 117, 630 (1976).

Damerau, B., W. Vogt, in P. Dukor, P. Kallos, H.D. Schlumberger, G.B. West (Hrsg.): Pseudoallergic Reactions, Vol.3.S.Karger, Basel 1982, S. 101.

Davies, J.W.: Liljedahl, S.-O.: Protein catabolism and energy utilization in burned patients treated at different environmental temperatures. In: Energy metabolism in trauma, S.59. Hrsg. R. Porter and J. Knight. Churchill, London 1970.

Deitel, M. and Kaminsky, V.M.: Total nutrition by peripheral vein - the lipid system. Can. med. Ass. J.11: 152-154 (1974).

Dudrick, S.J.: Wilmore, D.W.; Steiger. E.; Vars, H.M.; Rhoads, J.E.: The use of carbohydrates and proteolysates for longterm parenteral feeding. In: Body fluid replacement in the surgical patient, S. 301. Hrsg. Ch. Fox and G. Nahas. Grune and Stratton, New York 1970.

Eckart, J.; Tempel, G.; Kaul, A.; Witzke, G.; Schürnbrand, P., and Schaaf, H.: Metabolism of radioactive-labeled fat emulsions in the postoperative and posttraumatic period. Amer.J. clin. Nutrit. 26: 578 (1973/74).

Eckart, J.: Infusionstherapie 1 521-529 (1973).

Eckart, J.: Zur Verwertung von Fettemulsion in der parenteralen Ernährung des Menschen. Infusionstherapie 1 (1974) 521.

Eckart, J. und Adolph, M.; Akt. Ernährung 4 (1979) S. 158-172.

Eckart, J.; Adolph, M.: Flüssigkeitszufuhr und parenterale Ernährung beim Beatmungspatienten. Akt. Ernähr. 6: 152-162 (1981).

Ehrlich, P., Morgenroth, J.: Zur Therapie der Lysinwirkung. Berl. klin. Wschr. 36 6 (1899). Ehrlich, P., über Hämolysine. Berl. klin. Wschr. 37, 453 (1900).

Elster, K.: Morphologische Veränderungen bei parenteraler Ernährung. Med. Mitt. (Melsungen) 39 (1965).

Eyrich, K. und Makowski, H. In: Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Wretlind, A., Frey, R., Eyrich, K. und Malowski, H. Bd. 103; Springer, Berlin (1978) S. 209 - 218.

Fischer, G.W.; Hunter, K.W.; Wilson, S. R.; Intralipid and reticuloendothelial clearance. Lancet ii: 1300 (1980).

Fischer J.Th.: Zur Bedeutung des Komplementsystems bei immunhämolytischen Anämien. Thieme, Stuttgart (1976).

Fleischer, F.. Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 (1981) S. 69-73.

Födisch, H.J.; Propst, A., and Mikuz, G.: Fat overloading syndrome after parenteral administration of lipid emulsions. Verh.dt.Ges.-Path. 56: 431-435 (Fischer, Stuttgart 1972).

Fricker, A.; Griem, W. und Lang, K.: Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen verschiedener Teilchengröße. Z. Ernähr.Wiss.8: 228 (1967).

Georgieff, M. und Lutz, H., Infusionstherapie 9: 28-34 (1982).

Gierhake F.W., Akt. Ernährungsmedizin 5 (1980) 205-208.

Götze, O. and H.J. Müller-Eberhard, The C_3-activatorsystem. An alternative pathway of complement activation. J. Exp.Med. 134, 90s (1971).

Gorski, J.P., T.E. Hugli, H.J. Müller-Eberhard, J. biol. Chem. 256, 2707 (1981).

Grünert, A., Olbermann, M. und Grünert-Fuchs, M., In: Gundlagen und neue Aspekte d. parenteralen und Sonderernährung. Eckart, J., Heuckenkamp, P.-U. und Weinheimer, B. INA Bd. 13, Thieme, Stuttgart (1978) S. 220-226.

Grünert, A. Infusionstherapie 10: 144-149 (1983).

Günther, B. Infusionstherapie 9: 64-66 (1982).

Hallberg, D.: Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The kinetics of the elimination of a fat emulsion studied by a constant infusion technique in man. Acta physiol. scand. 64, 299 (1965).

Hallberg, D., Schuberth, D., Wretlind, A.: Experimental and clinical studies of fat emulsion for intravenous nutrition. In: Meng, H.C., Law, D. (Hrsg.): Parenteral Nutrition. Thomas, Springfield/Ill. 1970, S 376.

Hallberg, D.. Fettemulsionen für die parenterale Ernährung. In: Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Hsg. Wretlind, A. Anästhesiologie und Wiederbelebung 103, Springer Berlin 1977.

Hallberg, D.. In: Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung. Wretlind, A., Frey, R., Eyrich, K., Malowski, U. Bd. 103, Springer, Berlin (1978) S. 55-61.

Halmagyi, M. and Kilbinger, G.: Clinical experimental study on the relationship between energy supply and nitrogen balance; in Wikinson Parenteral nutrition, pp. 283-287 (Churchill Livingstone, Edinburgh/London 1972).

Halmagyi, M.. In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. Heller, K.L., Schultis, K. und Weinheimer, B.; Thieme, Stuttgart (1972) S. 193-201.

Hansen, A.E., Haggard, M.E., Boelsche, A.N., Adam, D.J.D., Wiese, H.F.: Essential fatty acids in infant nutrition. III. Clinical manifestation of linoleic acid deficiency. J. Nutr. 66, 565 (1958).

Hansen, W.E. und Vojacek, J. In: Intensivmedizinische Aspekte bei parenteraler Ernährung. Bottermann, P. und Rakette, S. Zuckschwerdt Verlag München (1981) S. 47-53.

Hartmann, G.. Infusionstherapie 1: 516-518 (1973/74).

Heller, K.L.. In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. Heller K.L., Schultis, K. und Weinheimer, B., Thieme, Stuttgart (1972) S. 69-75.

Hempel, V., Heller, W. und Graf, H. In: Hempel, V. und Clauberg, C., Fette in der parenteralen Ernährung. Bibliomed, Melsungen (1981) S. 51-62.

Heller, L: Beiträge zur parenteralen Ernährung. In: Fortschritte der parenteralen Ernährung, Pallas, Lochham/München 1967.

Hugli, T.E., H.M. Müller-Eberhard, Adv. Immunol. 26, 1 (1978).

Hundelshausen, B.v., Tempel, G., Jelen-Esselborn, S., Lohminger, A., und Blümel, G.. In: Intensivmed. Aspekte bei parenteraler Ernährung. Boltermann, P. und Rakette, S. Zuckschwerdt Verlag München (1981) S. 206-208.

Hunsicker, L.G., S. Ruddy, K.F. Austen, J. Immunol. 110, 128 (1973).

Hunter, J.D., Buchanan, H., Nye, E.R.: The mobilization of free fatty acids in relation to adipose tissue triglyceride fatty acids in the rat. J. Lipid Res. 11, 259 (1970).

Huth, K., Schoenborn, W. und Börnv, J. Medizin und Ernährung 8 S. 146-148 (1967).

Huth, K.: Discussion: A new method for testing toxic effects of fat emulsions for intravenous administration; in Meng and Law Parenteral Nutrition, Proc. Int. Symp., Nashville 1968, p. 457 (Thomas, Springfield III. 1970).

Huth, K., D. Harms: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung parenteraler Fettgabe - eine Blindstudie. Infusionstherapie 1 (1973/74) 372-376.

Huth, K., F. Schmahl: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung parenteraler Fettgabe. Anästhesiol. Wiederbeleb. 103 (1977).

Jacobson, S. and Wretlind, A.: The use of fat emulsions for complete intravenous nutrition; in Fox and Nahas Body Fluid Replacement in the Surgical Patient; p. 334 (Grune & Stratton. New York 1970).

Jeejeehboy, K.N.; Zohrab, W.J.; Langer, B.; Phillips, M.J.: Kuksis, A., and Anderson, G.H.: Total parenteral nutrition at home for 23 months, without complication, and with good rehabilitation. Gastroenterology 65: 811-820 (1973).

Jelen-Esselborn, S., Tempel, G. Hundelshausen, B.v.. Infusionstherapie 10: 152-158 (1983).

Joyeux, H.; Astruc, B.; Martin, P. et Solassol, Cl.: Nutrition parenterale experimentale par voie portale. J. Chir., Paris 107: 355-366 (1974).

Jürgens, F.: Spezielle Probleme bei der parenteralen Ernährung. Hamburger Ärzteblatt 19: Nr. 9 (1965).

Kilian, J. und Seeling, W. In: Fortschritte in der parenteralen Ernährung. Ahnefeld F.W., Bergmann, H., Burri, C., Diek, W., Halmagyi, M., Rügheimer, E.. Bd. 13; Springer, Berlin (1977) S. 170-183.

Kleinberger; G.: Parenterale Ernährung beim Coma hepaticum; in Zöllner (ed.), Parenterale Ernährung, pp. 200-221 (Karger, Basel 1978).

Kleinberger, G. und Pamperl, H.. Infusionstherapie 10: 108-117 (1983).

Kolski, B.G. and Strunk, R.C., Soybean Oil Emulsion in duces a selective and reversible inhibition of C_2 production by human mononuclear phagocytes. The journal of immunology, vol. 126, No. 6, (1981).

Koslowski, L., Heller, W., Dust, J.. Die postraumatische Fettembolie. Schattauer, Stuttgart (1970).

Lemperle, G., M. Reichelt: Der Lipofundin-Clearance-Test. Ein Maß für die Phagocytoseaktivität des retikuloendothelialen Systems. Medsche Klin. 68 (1973) 48-53.

Lesavre, P.H., T.E. Hugli, A.F. Esser, H.J. Müller-Eberhard, J. Immunol. 123, 529 (1979).

Le Veen, H.H.; Giordano, A.P.: The mechanism of removal of intravenously injected fat. Arch. Surg. 83; 311 (1961).

Mayer, M.M., Complement 1:2-26, S. Karger AG, Basel (1984).

Matzkies, F.: Essentielle Fettsäuren. Fortschr. Med. 98; 940-944 (1980).

Medicus, R.G., O. Götze, H.J. Müller-Eberhard, J. exp. Med. 144, 1076 (1976).

Meryn, S., Lochs, H., Pötzi, R., Abel, B.; Infusionstherapie 9 : 149-152 (1982).

Morse, J.H. and C.L. Christian, Immunological studies of the 11S protein component of the human complement system. J. exp. Med. 119, 195 (1964).

Müller-Eberhard, H.J. and H.G. Kunkel, Isolation of a thermolabile serum protein which precipitates y-Globulin aggregates and participates in immune homolysis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 291 (1961) - Naff. G.B., J. Pensky.

Müller-Eberhard, H.J. and C.E. Biro, Isolation and description of the fourth component of human complement. J. Exp. Med. 118, 447 (1963) - Müller-Eberhard, H.J., Chemistry and reaction mechanism of complement. Advan. Immunol. 8, 1 (1968).

Munro, H.N.: Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism. Physiol. Rev. 31 (1951) 449.

Munro, H.N.: Panel discussion: Carbohydrate-versus fat-versus protein calories. In: Current concepts in parenteral nutrition, S. 325, Hrsg.: J.M. Greep, P.B. Soeters, R.I.C. Wesdorp, C.W.R. Phaf, J.E. Fischer, Martinus Nijhoff, The Hague 1977.

Naff, G.B., J. Pensky, I.H. Lepow, J. exp. Med. 119, 593 (1964).

Nestel, P.: Relationship between plasma triglycerides and removal of chylomicrons. J. clin. Invest. 43: 943-948 (1964).

Newsholme, E. A.; Start, C.; Regulation des Stoffwechsels Homöostase im menschlichen und tierischen Organismus (Verlag Chemie, Weinheim-New York 1977).

Nordenström, J.: Utilization of exogenous and endogenous lipids for energy production during parenteral nutrition. Acta chir. scand. (suppl.) 510: 1-199 (1982).

Nordenström, J.; Carpentier, Y.A.; Askanazi, J.; Robin, A.P.; Elwyn, D.H.; Hensle, T.W.; Kinney, J.M.: Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. Ann. Surg. 1984.

Opferkuch, W. und Cullmann, W.: Komplementsystem. In: Vorlaender, K.O., Immunologie. Thieme, Stuttgart (1984).

Palmblad, J.; Broström, O.; Lahnborg, G.; Uden, A.M.; Venizelos, N.: Neutrophil functions during total parenteral nutrition and Intralipid infusion. Am. J. clin. Nutr. 35: 1430 (1982).

Pillemer, L., Blum, I.H. Lepow, O.A. Ross, E.W. Todd, A.C. Wardlaw, Science 120, 279 (1954).

Podack, E.R., J. Tschopp, H.J. Müller-Eberhard, J. exp. Med. 156, 268 (1982).

Pscherer, G.: In: Hempel, V. und Clauberg, C., Fette in der parenteralen Ernährung, Bibliomed, Melsungen (1981) S. 7-13.

Rappoport, S.M.: Medizinische Biochemie (VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1977).

Recommandations for Parenteral Nutrition: Panel Discussion of the Internat. Soc. Parent. Nutr. J. Nutr. Sci. Suppl. 9, Steinkopff, Darmstadt 1970.

Reimold, E.W., Ruff, P.A. und Davis, T.R. Infusionstherapie 6: 317-324 (1979).

Reinauer, H., Infusionstherapie 10: 131-141 (1983).

Rother, K., U. Hadding, G., Till: Komplement, Biochemie und Biologie, Steinkopff, Darmstadt 1974.

Sailer, D.: In: Hempel, V. und Clauberg, C. Fette in der parenteralen Ernährung. Bibliomed, Melsungen (1981) S. 29-35.

Scholler, K.L.: Zur Speicherung verschiedener Fettemulsionen in der Retikuloendothelzellen der Leber. Medsche Welt 24 (1973) 1179-1181.

Schreiber, R.D., H.J. Müller-Eberhardt, J. exp. Med. 140, 1324 (1974).

Schultis, K.: Erfahrungen bei der parenteralen Ernährung chirurgischer Patienten; in Lang, Frey und Halmagyi: Parenterale Ernährung. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, vol. 6, pp. 80-86 (Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1966).

Schultis, K., Beisbarth, H., In: Infusionstherapie II Parenterale Ernährung. Ahnfeld, F.W., Burri, C., Dick, W., Halmagyi, M. Bd. 7, Springer, Berlin (1975) S. 35-49.

Sefrin, P., Polytrauma und Stoffwechsel. Springer. Berlin (1981).

Shin, H.S., R.J. Pickering, M.M. Mayer, J. Immunol. 106, 473 (1971).

Simon, J., Prakt. Anästh. 12 (1977) 1-9.

Spitzer, R.E., A.E. Stitzel, V.L. Pauling, N.C. Davis and C.D. West, The antigenic and molecular alterations of C_3 in the fluid phase during an immune reaction in normal human serum. Demonstration of a new conversion produkt C3x. I. Exp. Med. 134, 656, (1971).

Statz, A. und Heinisch, H.-M. Infusionstherapie 5: 54-56 (1978).

Stinnett, J.D., Nutrition and the Immune Response. CRC Press, Inc. (1983).

Stremmel, W., Infusionstherapie 3: 238-243 (1973)74).

Stuart, A.E. and G.N. Cooper: H.Path. Bact. 83, 245 (1962).

Sturm, A. und R. Voigtmann (1984), in: Grundbegriffe der Inneren Medizin. Fischer Verlag, Stuttgart 1984.

Tempel, G., Lohminger, A., Jelen, S., Riedl, W. und Blumel, G.. Anaesthesist 27, 101-107 (1978).

Tempel G., Jelen-Esselborn, S., Hundelshausen, B.v. In: Intensivmed. Aspekte bei parenteraler Ernährung. Bottermann, P. und Rakette, S., Zuckschwerdt Verlag München (1981) S. 78-102.

Thompson, S.W.: The pathology of parenteral nutrition with lipids (Thomas, Springfield 1974).

Troll, U.. Infusionstherapie 1: 403-408 (1973/74).

Troll, U; Rittmeyer, P.. Infusionstherapie 3: 230-236 (1976).

Vogt, W., G. Schmidt, B. von Buttlar, L. Dieminger, Immunology 34, 29 (1978).

Vogt, W., in H. Holzer, H. Tschesche (Hrsg.): Biological functions of proteinases. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1979, S. 233.

Vogt, W., Funkt. Biol. Med. 1, 189 (1982).

Wellek, B. und Opferkuch, W., Dtsch. med. Wochr. 98 (1973) 2356-2361.

Wilmore, D.W., Moylan, J.A., Helmkamp, G.M., Pruitt, B.A.: Clinical evaluation of a 10% intravenous fat emulsion for parenteral nutrition in the thermally injured patients. Ann. Surg. 78, 503 /1973).

Wolfram, G., Zöllner, N.: Der Linolsäurebedarf des Menschen. Wiss. Veröff, dtsch. Gs. f. Ernährung 22, 51 (1971).

Wolfram, G.; Eckart, J.; Zöllner, N.: Störungen des Lipoprotein- und Fettsäurestoffwechsels bei Schwerverletzten. Klin. Wschr. 58: 1327-1337 (1980).

Wolfram, G.: Die Bedeutung von Karnitin im Fettstoffwechsel; in Eckart. Wolfram (eds). Fett in der parenteralen Ernährung 2 (Zuckschwerdt, München 1982).

Wolfram G.. Infusionstherapie 10: 120-126 (1983).

Wretlind, A.: Vollständige parenterale Ernährung. Münch.med. Wschr. 109 (1967) 2366.

Wretlind, A. In: Parenterale Ernährung. Hartmann, G., Berger, H.. Verlag H. Huber /1972) S. 9-67.

Zöllner, N.: Die Verwendung von Fettemulsionen bei der parenteralen Ernährung; in: Lang Parenterale und Sonden-Ernährung, pp. 130-149 (Steinkopff, Darmstadt 1963).

Zumtobel, V. In: Grundlagen und Praxis der parenteralen Ernährung. Heller, K.L., Schultis, K. und Weinheimer, B.; Thieme, Stuttgart (1972) S. 76-82.

Zumtobel, V. Infusionstherapie 1: 531-535 (1973/74).

Zumtobel, V. In: Grundlagen und neue Aspekte d. parenteralen und Sonderernährung. Eckart, J., Heuckenkamp, P.-U. und Weinheimer, B.; INA Bd. 13, Thieme, Stuttgart (1978) S. 100-104.

Zumtobel, V. und Inthom, D.; Akt. Ernährung. 4 (1979) S. 102-105.

LEBENSLAUF

Stefan Fischer

geboren am 19. Februar 1954 in Stuttgart
verheiratet mit Regine Fischer, geb. Schmid, 2 Kinder

Vater: Oskar G. Fischer, Zahnarzt
Mutter: Maria Fischer, geb. Vollmer

1961 - 1966	Grundschule in Stuttgart Birkach
1966 - 1972	Progymnasium Waldschule Degerloch
1972 - 1975	Techn. Gymnasium Max-Eyth-Schule Stuttgart
1o.6.1975	Allgemeine Hochschulreife
1975 - 1981	Angestellter der Firma Zahntechn. Laboratorium Bernd Wacker, Stuttgart
10.02.1979	Gesellenprüfung als Zahntechniker
13.03.1981	Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde in Tübingen
13.02.1982	Naturwissenschaftl. Vorprüfung
12.10.1983	Zahnärztliche Vorprüfung
09.12.1986	Zahnärztliche Prüfung